

PATRÍCIA HEROLD GALLEGÓ

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM 149 CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**

**Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do Grau de Mestre no Curso de Pós-
Graduação em Pediatria, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.**

Orientador: Prof. Romolo Sandrini Neto

Co-Orientadora: Prof.^a Margaret C. S. Boguszewski

**CURITIBA
2002**

Parecer

Parecer conjunto dos Professores: *Dra. Margaret Cristina da Silva Boguszewski*, *Dr. Hans Graf* e o *Dr. Aristides Schier da Cruz*, sobre a dissertação: "PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM 149 CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1", nível de Mestrado em Pediatria, da aluna: *Dra. Patricia Herold Gallego*, do Curso de Pós-Graduação - MESTRADO EM PEDIATRIA da Universidade Federal do Paraná.

A Comissão Examinadora considerou que a *Dra. Patricia Herold Gallego* apresentou trabalho adequado para a dissertação ao nível de Mestrado em Pediatria e defendeu convenientemente as argüições que lhes foram feitas, atribuindo-lhes as seguintes notas:

Profa. Dra. Margaret Cristina da Silva Boguszewski Nota (100) e Conceito A

Prof. Dr. Hans Graf Nota (100) e Conceito A

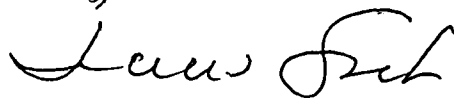
Prof. Dr. Aristides Schier da Cruz Nota (100) e Conceito A

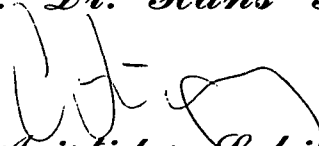
Tendo a candidata sido aprovada com *Média Final (100) e Conceito A*

Sendo, pois unanimemente recomendada à Universidade Federal do Paraná, a concessão de título de "Mestre em Pediatria" e a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente.

Curitiba, 06 de maio de 2002


Profa. Dra. Margaret Cristina da Silva Boguszewski


Prof. Dr. Hans Graf


Prof. Dr. Aristides Schier da Cruz

Aos meus pais, Dulci e Manoel, pelo apoio em todas as horas e pelo exemplo de força e determinação.

Ao meu irmão Alexandre e à minha cunhada Kátia, pelo carinho e amizade.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Romolo Sandrini Neto, pelos ensinamentos sem os quais eu não poderia realizar este trabalho e pela orientação em todas as etapas deste estudo.

Ao Professor Luiz de Lacerda Filho, pela dedicação ao ensino da Endocrinologia, por sua paciência e exemplo de vida.

Ao Professor David Brian Dunger, pelo incentivo na carreira de pesquisa e sem cuja ajuda não seria possível a realização deste *screening*.

Ao Professor Izrail Cat, pelos ensinamentos em Pediatria e por ter me auxiliado a atingir esta meta.

À Professora Margaret C. S. Boguszewski, pelo auxílio inestimável na elaboração desta dissertação e por sua amizade.

Ao Professor Carlo Acerini, pelo exemplo de dedicação em Diabetologia e pesquisa.

Ao Professor Dr. Luiz Renato Teixeira de Freitas do Serviço de Endoscopia Digestiva - HC, pelo auxílio na realização das biópsias jejunais.

À Professora Franczy Reis da Silva Patrício, pela análise histológica e pelos ensinamentos prestados.

À Assistente Social Francisca de Lara, pelo carinho e apoio, sem cuja ajuda na orientação das famílias este trabalho não seria possível.

À Professora Martha Garcia Gomensoro de Sánchez, Professora de Metodologia Científica da Universidade Federal do Paraná.

À Ângela da Matta Silveira Martins, pela orientação na realização da análise estatística.

Aos funcionários do Laboratório Central do Hospital de Clínicas pelo seu trabalho na realização dos exames.

À enfermeira Eleonora Trevisan, pelo auxílio na coleta dos exames e incentivo constante.

Aos colegas de Mestrado, pelo companheirismo e amizade.

Aos colegas da Endocrinologia Pediátrica, atuais e do passado, próximos ou distantes, pela imensa contribuição na realização deste estudo e pelos momentos de alegria que compartilhamos.

Às crianças e adolescentes que concordaram em participar deste estudo e aos seus pais, pela contribuição indispensável à pesquisa e ao conhecimento médico.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE ANEXOS	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	03
2.1 HISTÓRICO	03
2.2 INCIDÊNCIA DA DOENÇA CELÍACA	04
2.3 PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA DOENÇA CELÍACA.....	06
2.3.1. Complexo Maior de Histocompatibilidade	06
2.3.2 Bases Genéticas da Doença Celíaca	07
2.4 A TOXICIDADE DO GLÚTEN	09
2.4.1 Genética e Química das Glandinas.....	09
2.4.2 Toxicidade da Gliadina.....	10
2.4.3 Toxicidade dos Peptídeos da Gliadina	10
2.5 IMUNOLOGIA DA DOENÇA CELÍACA	11
2.5.1 Imunidade Celular	11
2.5.1.1 Linfócitos intraepiteliais	12
2.5.1.2 Células da lâmina própria	12
2.5.1.3 Resposta inflamatória na doença celíaca.....	13
2.5.2 Imunidade Humoral.....	14
2.5.2.1 Anticorpos antigliadina.....	14
2.5.2.2 Anticorpos anti-reticulina	15
2.5.2.3 Anticorpos antiendomísio.....	15
2.5.2.4 Anticorpos antitransglutaminase tecidual.....	17

2.6 HISTOLOGIA JEJUNAL NA DOENÇA CELÍACA: ESPECTRO DE SENSIBILIDADE AO GLÚTEN.....	18
2.7 ALTERAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA CELÍACA.....	19
2.7.1 Doença Celiaca Ativa.....	19
2.7.2 Doença Celiaca Silenciosa.....	21
2.7.3 Doença Celiaca Latente	22
2.7.4 Doença Celiaca Potencial	23
2.7.5 Complicações da Doença Celiaca	23
2.8 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA	24
2.8.1 Diagnóstico Imunológico da Doença Celiaca: Testes de Triagem.....	24
2.8.2 Endoscopia Digestiva Alta × Cápsula de Sucção	25
2.8.3 Diagnóstico Anátomo-Patológico da Doença Celiaca.....	26
2.9 DIABETES MELLITUS TIPO 1	26
2.9.1 Suscetibilidade Genética ao Diabetes Mellitus Tipo 1	27
2.9.2 Diabetes Mellitus Tipo 1 e Doença Celiaca	28
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	31
3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO	31
3.2 TRIAGEM PARA DOENÇA CELÍACA POR MEIO DOS ANTICORPOS ANTIENDOMÍSIO.....	33
3.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.....	34
3.4 OUTROS EXAMES LABORATORIAIS	36
3.5 MÉTODOS LABORATORIAIS	36
3.5.1 Determinação dos Anticorpos Antiendomísio.....	36
3.5.2 Determinação da Albumina Sérica.....	37
3.5.3 Determinação da Ferritina Sérica	37
3.5.4 Determinação da Imunoglobulina A Sérica	37
3.6 PARASITOLÓGICO DE FEZES.....	38
3.7 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA BIÓPSIA JEJUNAL.....	38
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40

4. RESULTADOS	42
4.1 PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 E PRESENÇA DE EMA	42
4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES EMA (+) E EMA (-)	42
4.3 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA BIÓPSIA INTESTINAL DOS PACIENTES EMA (+)	43
4.4 PARASITOLÓGICO DE FEZES	48
4.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES EMA (+) CLASSIFICADOS DE ACORDO COM A BIÓPSIA INTESTINAL (BIÓPSIA NORMAL × DC CONFIRMADA)	49
4.6 SINAIS E SINTOMAS GASTRINTESTINAIS E DOENÇAS AUTO-IMUNES ASSOCIADAS.....	50
4.7 COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO EMA (-) E DOENÇA CELÍACA CONFIRMADA.....	52
4.8 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	53
4.9 COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES LABORATORIAIS DO GRUPO EMA (-), EMA (+) E DOENÇA CELÍACA CONFIRMADA.....	53
4.10 DOSAGEM DE IMUNOGLOBULINA A	54
4.11 FREQUÊNCIA E GRAVIDADE DAS HIPOGLICEMIAS.....	55
5 DISCUSSÃO	57
5.1 PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA E TESTE DE TRIAGEM COM ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO.....	57
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 E DOENÇA CELÍACA.....	63
6 CONCLUSÕES.....	72
7 SUGESTÕES.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
ANEXOS	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGA	-	Anticorpo antigliadina (antigliadin antibody)
ARA	-	Anticorpo anti-reticulina (antireticulin antibody)
Anti-tTG	-	Anticorpo antitransglutaminase tecidual
CMH	-	Complexo Maior de Histocompatibilidade
DC	-	Doença Celíaca
DM 1	-	Diabetes Mellitus Tipo 1
EA	-	Estatura alvo
EMA	-	Anticorpo antiendomísio (endomysial antibody)
ESPGAN	-	Sociedade Européia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica
HLA	-	Antígeno leucocitário humano (human leukocyte antigen)
IgA	-	Imunoglobulina A
IgG	-	Imunoglobulina G
LIE	-	Linfócitos intra-epiteliais
TCR $\alpha\beta$ +	-	Célula T com receptor para o antígeno $\alpha\beta$
TCR $\gamma\delta$ +	-	Célula T com receptor para o antígeno $\gamma\delta$
VCM	-	Volume corpuscular médio

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PORTADORES DE DM 1
- TABELA 2 - GRADUAÇÃO DA SEVERIDADE DA HIPOGLICEMIA-ISPAD
- TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES EMA (+) E EMA (-)
- TABELA 4 - INTRODUÇÃO DO GLÚTEN NA DIETA E ALEITAMENTO MATERNO
- TABELA 5 - CLASSIFICAÇÃO DOS ANTICORPOS EMA, AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E ENTEROPARASITOSE
- TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES EMA (+) CLASSIFICADOS DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA INTESTINAL
- TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM DC CONFIRMADA
- TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES EMA (-) E DC CONFIRMADA
- TABELA 9 - ESTATURA CORRIGIDA NOS 3 GRUPOS AVALIADOS
- TABELA 10 - ANÁLISE DOS VALORES LABORATORIAIS NOS PACIENTES EMA (-), EMA (+) E DC CONFIRMADA
- TABELA 11 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM IgA NÃO DETECTÁVEL SEGUNDO A HISTOLOGIA JEJUNAL
- TABELA 12 - FREQUÊNCIA DAS HIPOGLICEMIAS NOS 3 GRUPOS: EMA (-), EMA (+) COM BIÓPSIA NORMAL E DC
- TABELA 13 - GRAVIDADE DAS HIPOGLICEMIAS NOS 3 GRUPOS: EMA (-), EMA (+) COM BIÓPSIA NORMAL E DC

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA – ENTEROPATIA GRAU IV
- FIGURA 2 - ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA – ENTEROPATIA GRAU IV
- FIGURA 3 - HISTOLOGIA NORMAL OU GRAU 0 (10 ×)
- FIGURA 4 - HISTOLOGIA NORMAL OU GRAU 0 (10 ×)
- FIGURA 5 - ENTEROPATIA GRAU I (10 ×)
- FIGURA 6 - ENTEROPATIA GRAU III/IV (10 ×)
- FIGURA 7 - ENTEROPATIA GRAU IV (10 ×)
- FIGURA 8 - ENTEROPATIA GRAU IV (20 ×)

LISTA DE ANEXOS

- ANEXO 1 – FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL DO PACIENTE**
- ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO**
- ANEXO 3 – TERMO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA**
- ANEXO 4 – PLANILHA COM OS DADOS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM A FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL**
- ANEXO 5 – DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO**
- ANEXO 6 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO**
- ANEXO 7 – DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA (NORMAL × DC CONFIRMADA)**
- ANEXO 8 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA INTESTINAL**
- ANEXO 9 – RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**
- ANEXO 10 – PROGRAMA DE TRIAGEM PARA DOENÇA CELÍACA EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1**

RESUMO

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) apresentam maior risco de desenvolver doença celíaca (DC) caracterizada por lesão atrófica na mucosa do intestino delgado e subsequente diminuição na absorção intestinal em pacientes sensíveis à glicidina. Como as manifestações clínicas nem sempre estão presentes, testes sorológicos têm sido utilizados como *screening* para detectar possíveis casos de DC, uma vez que a análise histológica da mucosa intestinal é necessária para se estabelecer o diagnóstico. Cento e quarenta e nove crianças e adolescentes com DM 1 (77 meninos e 72 meninas, com idade variando de 1,7-22,5 anos) em atendimento regular na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR foram triados por meio do anticorpo antiendomísio IgA (EMA). Os pacientes EMA (+) foram convocados à biópsia intestinal e análise histológica. Um total de 114 pacientes foi EMA (-) (76,5%) e 35 indivíduos foram EMA (+) (23,5%). Entre os pacientes EMA (+), 5 recusaram a biópsia. Dos 30 pacientes que realizaram a biópsia jejunal, 6 (4%) tiveram histologia normal, 11 (7,4%) apresentaram algum grau de processo inflamatório, mas não os achados típicos da histologia de DC, e 13 (8,7%) apresentaram análise histológica típica com atrofia total de vilosidades (4 apresentavam queixas intestinais, 5 apresentavam sintomas pouco específicos e 1 tinha tireoidite de Hashimoto). Sete dos 13 pacientes eram completamente assintomáticos. Pacientes com EMA (+) tiveram menor tempo de aleitamento materno, introdução do glúten mais precoce e menores valores de ferritina sérica quando comparados com o grupo EMA (-). Indivíduos com DC confirmada tiveram menor tempo de aleitamento materno, introdução do glúten mais precoce na dieta, atraso puberal, menores níveis de albumina e volume corpuscular médio, e uma tendência a estarem abaixo da estatura-alvo quando comparados ao grupo EMA (-). Os dados deste estudo revelam uma alta prevalência de DC nos pacientes com DM 1. Os pacientes com EMA (+) e biópsias normais devem ser acompanhados pois podem representar pacientes com DC potencial.

Palavras-chave: Doença Celíaca, IDDM, Anticorpo antiendomísio.

ABSTRACT

Patients with type I diabetes (DM 1) present higher risk of developing celiac disease (CD), which is characterized by lesion of the small bowel mucosa (SBM) and subsequent impaired absorption in patients sensitive to gliadin, the offending polypeptide in gluten. As the clinical manifestations are not always present, the serologic tests have been used as screening for detecting possible cases of CD since the SBM histologic analysis is required to establish diagnosis. A group of 149 children and adolescents with DM 1 (77 boys and 72 girls, age range 1,7 – 22,5 yrs) attending at the Pediatric Endocrinology Unit of Hospital de Clínicas -UFPR were submitted to a serologic test, the antiendomysium-IgA (EMA). The EMA (+) patients were selected to SBM biopsy and histologic analysis. A total of 114 patients were EMA (-) (76,5%) and 35 subjects were EMA (+) (23,5%). Among the EMA (+) patients, 5 refused the biopsy. From the 30 who had SBM biopsy, 6 (4%) had normal histology, 11 (7,4%) had some degree of inflammatory process but not the gold standard histological alteration for CD and 13 (8,7%) had typical histology with total villous atrophy (4 had abdominal complaint, 5 had inespecific symptoms 1 had Hashimoto's disease). Seven patients were completely asymptomatic. Patients with EMA (+) had less breast-feeding time, earlier introduction of gluten and less absolute ferritin values when compared to EMA (-) group. Subjects with confirmed CD had less breast feeding time, earlier introduction of gluten, longer duration of diabetes, delay in puberty and lower levels of albumin and median corpuscular volume and a tendency of being below target height when compared to the EMA (-) group. Our data revealed a high prevalence of CD among DM-I patients. The EMA (+) with normal biopsies suggest that these children may be potential cases of CD.

Key-words: Celiac Disease, IDDM, Antiendomysium antibody.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) ou enteropatia sensível ao glúten pode ser definida como uma intolerância permanente ao glúten, fração insolúvel de algumas proteínas contidas em cereais como trigo, aveia, centeio e cevada (PENNA et al, 1984, p. 325). A ingestão destas proteínas por indivíduos geneticamente suscetíveis desencadeia uma resposta imunológica na mucosa do intestino delgado com surgimento de anormalidades características como atrofia total ou subtotal das vilosidades, hiperplasia das criptas e presença de infiltrado inflamatório. A retirada do glúten da dieta restaura a mucosa intestinal com a normalização da histologia e o desaparecimento das manifestações clínicas quando presentes.

A síndrome clássica de má-absorção intestinal em pacientes com DC com diarreia prolongada, esteatorréia, dor abdominal e deficiência pôndero-estatural nem sempre está presente, sendo que os casos clinicamente manifestos da DC representam apenas uma minoria. A maioria dos pacientes apresenta doença subclínica ou doença celíaca “silenciosa”, como citado por VISAKORPI e MÄKI (1994, p. 10) e por TRONCONE et al (1996, p. 10).

O reconhecimento de casos subclínicos de DC é essencial uma vez que a falta de diagnóstico e tratamento precoces podem levar a complicações como osteoporose, raquitismo, retardo no crescimento e da puberdade, anemia ferropriva, hipoproteinemia (HOLMES, 1996, p. 68) e até mesmo doenças malignas como linfoma (FERGUSON; KINGSTONE, 1996, p. 78).

A ocorrência de DC em cerca de 10 % dos parentes de primeiro grau de afetados (MARSH, 1992, p. 330) e a prevalência maior em portadores de doenças de caráter auto-imune ressaltam a importância de fatores genéticos e imunológicos na fisiopatologia da

doença, particularmente a associação com o complexo maior de histocompatibilidade (CMH) (SOLLID; THORSB, 1993, p. 910).

A biópsia de intestino delgado, considerada padrão ouro para o diagnóstico, está indicada nos pacientes com sinais ou sintomas de DC pois nenhum outro exame é 100% sensível. No entanto, métodos de triagem têm sido desenvolvidos especialmente nos grupos de alto risco que podem apresentar a forma silenciosa da doença para selecionar aqueles que deverão ser submetidos à biópsia jejunal. Dentre os grupos de risco estão os parentes de primeiro grau de afetados e portadores de doenças associadas à DC, tais como dermatite herpetiforme, deficiência isolada de IgA, síndrome de Sjögren, desordens auto-imunes da glândula tireóide e, particularmente, portadores de diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) (COLLIN; MÄKI, 1994, p. 769).

Diante da alta prevalência de DC em pacientes com DM 1 (1,7 a 16%) em diferentes estudos, sendo que a maioria não apresenta os sinais clássicos de má-absorção (DE VITIS; GHIRLANDA; GASBERRINI, 1996, p. 56) (BOUDRAA et al, 1996, p. 58), este estudo foi realizado com os objetivos de determinar a prevalência de DC em um grupo de crianças e adolescentes com DM 1 utilizando a dosagem de anticorpo antiendomísio (EMA) como método de triagem inicial e avaliar as características clínicas e laboratoriais destes pacientes. Além disso, este estudo foi realizado com o intuito de instituir um programa de triagem para DC na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas - UFPR em portadores de DM 1.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

No século I da Era Cristã, Areteus da Capadócia fez a primeira citação de uma entidade clínica compatível com DC. Ele utilizou o termo estado ou diátese celíaca para descrever uma desordem crônica em adultos caracterizada pelo trânsito intestinal de alimentos não digeridos associada a emagrecimento e astenia.

Entretanto, a DC foi descrita pela primeira vez em 1888 por SAMUEL GEE¹, citado por VISAKORPI e MÄRKI (1994, p. 10) sob o nome de “afecção celíaca” com muitas características ainda hoje conhecidas: “indigestão crônica encontrada em pessoas de todas as idades, especialmente em crianças entre 1 a 5 anos”. Sugeriu ainda que a cura poderia ser obtida por meio de dieta.

Em 1950, DICKE², citado por WIESER (1996, p. 6), identificou os efeitos deletérios do glúten do trigo como fator essencial na patogênese da doença. Na mesma época, a determinação de gordura nas fezes, definida como esteatorréia, passou a ser usada como teste de absorção e importante marcador da doença. Posteriormente, em 1957, SAKULA e SHINER (1957, p. 876) estabeleceram uma relação entre as manifestações clínicas da doença e a histologia jejunal obtida por meio de biópsia peroral em crianças portadoras de doença celíaca. Eles demonstraram a atrofia de vilosidades, alteração considerada ainda hoje como essencial para o diagnóstico da doença.

¹ GEES, S. On the coeliac affection. *St Bart Hosp Rep* 1890; 24, 17-20.

² DICKE, W.K. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease (in Dutch). *MD Thesis* 1950, Utrecht.

Em virtude das dificuldades quanto à interpretação dos achados clínicos, dos testes de absorção, dos testes de tolerância ao glúten e das alterações histológicas, realizou-se em 1969 um encontro da Sociedade Européia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition - ESPGAN), quando foram definidos os critérios para o diagnóstico de DC. Estes critérios foram publicados no ano de 1970 (MEEUWISSE, 1970, p. 461), revisados em 1990 e servem ainda hoje como base teórica para a definição da doença (WALKER-SMITH et al, 1990, p. 909).

2.2 INCIDÊNCIA DA DOENÇA CELÍACA

Os fatores ambientais exercem influência sobre a incidência da doença celíaca, uma vez que a doença ocorre somente na presença do glúten na alimentação.

Sabe-se que a doença é encontrada com maior frequência na Europa, particularmente nas Ilhas Britânicas, na Austrália e na América do Norte, locais onde o trigo é a base alimentar. Mesmo havendo relatos de portadores de DC em crianças de origem asiática, árabe e africana, existe uma variação de região para região com maior incidência na Europa e também entre europeus vivendo fora da Europa (BITAR; SALEM; NASR, 1970, p. 423). Entretanto, mesmo na Europa a incidência de DC varia. Casos confirmados por biópsia demonstram uma estimativa de 1 em 300 no oeste da Irlanda (MYLOTTE et al, 1973, p. 703) e 1 em 890 na Suíça (SHMERLING; LEISENGER; DRADESE, 1972, p. 501).

Estudos sobre a DC em europeus que emigraram para outros continentes são importantes para detectar condições genéticas e ambientais que interferem na doença. Na Nova Zelândia demonstrou-se uma incidência na população pediátrica de 0,19 casos por 100.000, quatro vezes menor do que a reportada na Europa, embora a incidência entre adultos tenha sido semelhante às descritas em países europeus. Diferenças dietéticas, bem como a falta de diagnóstico, quer por apresentação mais

branda da doença, quer por um baixo limiar para os anticorpos e para a biópsia, podem ser as causas da discrepância na incidência e prevalência da doença na infância e na vida adulta (FASANO, 1996, p. 21).

Por outro lado, SHER, FRASER e WICKS et al³ (SHER; FRASER; WICKS³, apud FASANO, 1996, p. 21), ao estudarem não europeus que emigraram para a Europa, confirmaram a importância de fatores ambientais no desencadeamento da doença em indivíduos geneticamente predispostos. Os autores avaliaram pacientes com DC confirmada histologicamente no período de 1975 a 1989 na cidade de Leicester, Inglaterra, e identificaram 106 portadores de DC. Dentre eles, 20 eram de origem asiática, embora tradicionalmente se acreditasse que a DC fosse rara em asiáticos.

Estudos epidemiológicos realizados na Europa após a década de 1960 demonstraram um maior reconhecimento da DC, especialmente quando os testes mais específicos e técnicas de biópsia peroral tornaram-se viáveis. Como consequência, um aumento na incidência foi relatado em trabalhos na década de 1970, atingindo picos de 1/450-500 em estudos na Irlanda (MYLOTTE et al, 1973, p. 703).

Por outro lado, mudanças nos hábitos alimentares com exposição mais tardia ao glúten levaram a uma diminuição na incidência de DC relatada pela primeira vez em 25 anos na Inglaterra e Irlanda (STEVENS et al, 1987, p. 465).

Em virtude do aumento nas formas atípicas de DC com sintomas mais tardios e também a presença da doença em adultos assintomáticos detectada mediante testes de triagem, a DC tem se revelado com uma prevalência maior entre crianças (CATASSI et al, 1994, p. 200) e adultos saudáveis (COLLIN et al, 1997, p. 1129).

³ SHER, KS et al. High risk of celiac disease in Punjabin. Epidemiological study in the South Asian and European population of Leicestershire. *Digestion* 1993; 54:178-82.

No Brasil, GANDOLFI et al (2000, p. 689) reportaram uma prevalência DC de 1:700 entre doadores de sangue saudáveis. Este foi o primeiro estudo realizado não apenas no Brasil, mas também na América Latina.

2.3 PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA DOENÇA CELÍACA

Fatores genéticos e ambientais contribuem para o início e a progressão clínica da DC. A alta taxa de prevalência (10%) entre parentes de primeiro grau de um indivíduo com DC ilustra a forte influência genética na suscetibilidade à doença. Gêmeos monozigóticos apresentam cerca de 70% de concordância para a DC (SOLLID; THORSBY, 1993, p. 910). A taxa de concordância entre parentes com antígeno leucocitário humano (HLA) idêntico é de cerca de 30%, indicando que, pelo menos em parte, a suscetibilidade genética localiza-se nos genes do complexo HLA (MEARIN et al, 1983, p. 532).

2.3.1 Complexo Maior de Histocompatibilidade

A relação entre a DC e o HLA é conhecida há mais de duas décadas. Estes antígenos são codificados por genes contidos no braço curto do cromossomo 6 do CMH. Tais genes podem ser divididos em três grupos principais: genes da classe I, II e III (SOLLID; THORSBY, 1993, p. 910).

Os genes das classes I e II codificam glicoproteínas de superfície da membrana celular. Estas glicoproteínas são altamente especializadas e possuem papel importante no reconhecimento do antígeno efetuado pelas células T. Os genes da classe I (regiões clássicas A, B e C) codificam moléculas que se encontram na superfície celular de todas as células nucleadas. Estas moléculas apresentam o antígeno para as células T que expressam a proteína CD8 na sua superfície (células CD8 são ditas classe I restritas). Já os genes da classe II (região HLA-D, dividida em três sub-regiões principais DR, DQ e DP) codificam moléculas da superfície celular

que contêm uma cadeia alfa codificada por um gene A e uma cadeia beta codificada por um gene B. Estas moléculas da classe II estão presentes na superfície das células B, macrófagos ou monócitos, células dendríticas, células T ativadas e em determinadas circunstâncias em outros tipos celulares como as células epiteliais do intestino. Tais moléculas apresentam o antígeno às células T que contêm a molécula CD4. Portanto, as células CD4 são ditas classe II restritas. Na região da classe III são encontrados genes que codificam alguns fatores de complemento e outras proteínas. (KAGNOFF, 1990, p. 497).

Uma característica dos genes do CMH é o desequilíbrio tipo “linkage”. Alguns genes ocorrem com maior frequência juntos em haplotipos (combinação particular de alelos em um único cromossomo) do que o esperado pelas suas frequências gênicas. Isto torna mais difícil determinar se um gene em particular está envolvido diretamente na suscetibilidade de uma doença ou se é efeito de genes ligados. As moléculas HLA são glicoproteínas ligadas à membrana celular cuja principal função é unir-se a fragmentos peptídeos de antígenos processados e apresentá-los às células T (SOLLID; THORSBY, 1993, p. 910).

2.3.2 Bases Genéticas da Doença Celíaca

Inicialmente, a doença celíaca foi associada à molécula B8 da classe I do sistema HLA (FALCHUK; ROGENTINE; STROBER, 1972, p. 1602). Posteriormente, observou-se que a DC tinha forte associação com marcadores da região D da classe II, HLA-DR3 e HLA-DR7 (DEMARCHI et al, 1983, p. 706). O alelo DR3 dá suscetibilidade à DC combinado com qualquer outro alelo DR, enquanto o DR7 está associado com a doença celíaca apenas quando combinado com DR3 ou DR5 (MEARIN et al, 1983, p. 532).

Como relatado por SOLLID et al (1989, p. 345), apesar da associação inicialmente estabelecida com moléculas da classe I (HLA-B8) e da classe II (HLA-

DR3 e HLA-DR5/DR7) do sistema HLA, a base comum para DC é a associação com o HLA-DQ2, presente em 90 a 95% dos pacientes com a doença e apenas em 20 a 30% do grupo controle saudável europeu.

Pacientes com DC que apresentam DR3 ou que são heterozigotos para DR5/DR7 podem expressar a mesma molécula DQ, DQ ($\alpha 1^*0501$, $\beta 1^*0201$). Estes genes estão localizados na posição *cis* (no mesmo cromossomo) em indivíduos DR3, enquanto estão localizados na posição *trans* (em diferentes cromossomos) em indivíduos heterozigotos DR5/DR7. Apesar da grande associação da DC com o sistema HLA, outros genes dentro do cromossomo 6 podem influenciar na severidade da doença como os genes ligados ao fator de necrose tumoral alfa, à linfotoxina alfa e ao antagonista do receptor da interleucina I (PEÑA; GARROTE; CRUSIUS, 1998, p. 56). Estas citocinas regulam a proliferação, diferenciação e função celular, e funcionam como mensageiros químicos entre as células do sistema imunológico e inflamatório podendo estar associadas com a severidade e outras características clínicas da DC.

Mais recentemente, GRECO et al (1998, p. 286) concluíram que o genótipo do HLA, apesar de essencial para a presença da doença, não está relacionado com a sua apresentação clínica. Todos os portadores de DC, independente da manifestação clínica, compartilham a mesma forma de identificação do antígeno. Portanto, fatores individuais e ambientais e outros genes fora da região do HLA devem modular a expressão clínica da doença.

No Brasil, recente estudo de HLA da classe II foi realizado em portadores de DC por SILVA et al (2000, p. 391), que demonstrou maior suscetibilidade para DC conferida pelos alelos HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*07, e HLA-DQB1*02.

2.4 A TOXICIDADE DO GLÚTEN

2.4.1 Genética e Química das Gliadinas

Os cereais como o trigo, o centeio e a cevada, além do arroz e aveia, pertencem a uma mesma família de gramíneas, enquanto o milhete, o sorgo e o milho pertencem a uma família diferente. Este parentesco se reflete na toxicidade dos diferentes cereais. As proteínas das diversas espécies possuem características físicas diferentes como, por exemplo, a solubilidade na água. A fração insolúvel na água ou solúvel no álcool, o glúten, divide-se em duas subfrações: as gluteninas e as prolaminas. Somente as prolaminas do trigo (gliadina), do centeio (secalina), da cevada (hordeína) e da aveia (avenina), são tóxicas para portadores de DC (HEKKENS, 1995, p. 9).

A gliadina corresponde à cerca de 40% da proteína do trigo, sendo rica nos aminoácidos glutamina (cerca de 37%) e prolina (cerca de 17%), e com baixo teor de triptofano. Inicialmente, as gliadinas foram separadas em quatro famílias, segundo a sua mobilidade eletroforética: α , β , γ e ω (CORNELL; WIESER; BELITZ⁴, apud GOGGINS; WHELAN; KELLEHER, 1996, p. 40). A clivagem da gliadina em três fragmentos revelou que as áreas terminais C (carboxi) e N (amino) são tóxicas. A sequência dos tetrapeptídeos prolina-serina-glutamina-glutamina (PSQQ) e glutamina-glutamina-glutamina-prolina (QQQP) é mais comum nestas regiões e estes são os peptídeos candidatos aos efeitos tóxicos na DC, como propôs KASARDA⁵ em 1984 (KASARDA⁵, apud WIESER, 1996, p. 3).

2.4.2 Toxicidade da Gliadina

Diversos estudos estabeleceram a toxicidade celíaca em testes alimentares baseados na produção de sintomas como a esteatorréia e na má-absorção da xilose. Mesmo com a digestão do glúten ou da gliadina com pepsina e tripsina isoladas ou acompanhadas de pancreatina ainda há a presença de toxicidade celíaca (VAN ROON et al⁶, apud WIESER, 1996, p. 3). No entanto, a degradação completa da gliadina em aminoácidos livres parece tornar a doença menos agressiva (VAN DE KAMER; WEIJERS⁷, apud WIESER, 1996, p. 3). Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que todos os subgrupos da gliadina produzem efeitos tóxicos (HOWDLE et al, 1984, p. 41).

2.4.3 Toxicidade dos Peptídeos da Gliadina

Uma vez que a hidrolização parcial da gliadina não determina perda total da toxicidade, estudos passaram a testar peptídeos isolados da gliadina. Inicialmente, WIESER et al⁸ identificaram um peptídeo tóxico denominado B3142, cuja análise demonstrou proporções altas de glutamina e prolina que correspondem à posição 3-55 das gliadinas tipo α (WIESER et al⁸, apud WIESER, 1996, p. 3). Estudos subsequentes confirmaram esses achados demonstrando que os peptídeos da gliadina tóxicos para a DC apresentam duas seqüências de aminoácidos em comum: PSQQ e QQQP (JOS et al⁹, apud WIESER, 1996, p. 3).

⁴ CORNELL, H; WIESER, H; BELITZ, HD. Characterization of the gliadin- derived peptides wich are biologically active in coeliac disease. **Clin Chim Acta**, 1987; 163:1-40.

⁵ KASARDA, DD. The relationship of wheat proteins. **Cereal Foods World**, 1978; 23:240-62.

⁶ VAN ROON et al. Chemical and biochemical analysis of gluten toxicity. **Gastroenterology** 1960; 94:227-35.

⁷ VAN DE KAMER, JH; WEIJERS, HA. Some experiments on the cause of the harmful effect of wheat gliadin. **Acta Paediatric** 1955; 44:465-9.

Peptídeos sintéticos derivados da α -gliadina, A-gliadina, sugerem a mesma sequência incluindo resíduos Pro-Ser-Gln-Gln e Gln-Gln-Gln-Pro como tóxicos. Estudos *in vivo* demonstram um aumento na contagem dos linfócitos T intra-epiteliais (LIE) e alterações na altura das vilosidades e profundidade das criptas em pacientes celíacos em remissão e testados com oligopeptídeos correspondentes aos aminoácidos 31-49 da A-gliadina (STURGESS et al., 1994, p. 758).

2.5 IMUNOLOGIA DA DOENÇA CELÍACA

A DC é uma enteropatia do intestino delgado dependente de um processo imunológico que pode se manifestar na infância ou na vida adulta, quando se adquire uma intolerância permanente ao glúten. As lesões estruturais da mucosa do intestino delgado estão associadas a um certo número de anormalidades imunológicas descritas a seguir.

2.5.1 IMUNIDADE CELULAR

A sequência dos eventos inflamatórios têm sido bem descrita em portadores de DC tratados que recebem posteriormente uma dieta rica em glúten como um teste de agressão. Inicialmente, ocorre um aumento na contagem dos LIE com predomínio nas criptas. Na sequência, surge infiltrado linfocitário na lâmina própria, infiltrado eosinofílico e hiperplasia das criptas. A hiperplasia das criptas precede o desenvolvimento de atrofia vilositária (MARSH, 1992, p. 330).

⁸ WIESER et al. Tryptophangehalt von Getreideproteinem. *Z Lebesm. Unters. Forsch* 1983; 177:457-60.

⁹ JOS et al. Separation of pure toxic peptides from a B-gliadin subfraction using high-performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1983; 134:189-98.

2.5.1.1 Linfócitos intraepiteliais

Os LIE são encontrados no interior do epitélio intestinal normal, em geral na base das células, com uma densidade de 20-40 linfócitos para cada 100 células epiteliais. Expressam marcadores de superfície diferentes dos marcadores encontrados nas células T circulantes ou na lâmina própria. Cerca de 90% dos LIE expressam marcadores CD8 (ditos CD8+) e menos de 10% expressam marcadores CD4. O fenótipo dominante dos LIE é CD8+ e estes são portadores do receptor para o antígeno T $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$ +), enquanto apenas 10% dos LIE são TCR $\gamma\delta$ +

Na DC, o número de LIE está aumentado (>40/100 células epiteliais), o número de células T CD8+ e o número de linfócitos TCR $\alpha\beta$ + estão reduzidos, enquanto o número dos linfócitos TCR $\gamma\delta$ + está aumentado (SPENCER et al¹⁰, apud MURCH, 1995, p. 18).

Apesar da evidência de esses linfócitos terem capacidade citolítica, a presença de um número aumentado de LIE no epitélio jejunal não é, per si, determinante de lesão das vilosidades. Cerca de 41% de parentes saudáveis de portadores de DC têm alta contagem de linfócitos $\gamma\delta$ +, de acordo com o tipo de HLA. No entanto, apenas 11% dos parentes analisados que apresentam aumento na contagem dos LIE TCR $\gamma\delta$ + são considerados casos de DC “silenciosa” (HOLM et al, 1992, p. 1500).

2.5.1.2 Células da lâmina própria

O infiltrado linfocitário na lâmina própria dos portadores de DC é composto principalmente por células CD4+, assim como ocorre em indivíduos normais. A densidade dos linfócitos T não está aumentada.

¹⁰ SPENCER et al. Changes in intraepithelial lymphocyte subpopulations in celiac disease and enteropathy associated T cell lymphocytes (malignant histiocytosis of the intestine. Gut, 1989; 30:339-46.

Entretanto, o número absoluto destes linfócitos é maior devido ao aumento no volume da lâmina própria (SELBY et al¹¹, apud MURCH, 1995, p. 18).

A expressão para o receptor da interleucina 2 aumenta nas células CD4+ quando expostas à gliadina, e a clonagem destas células obtidas por biópsia duodenal demonstra que a maioria possui o HLA DQ (STURGESS et al, 1994, p. 758).

2.5.1.3 Resposta inflamatória na doença celíaca

O surgimento de macrófagos ativados que expressam o receptor da interleucina 2 e a presença de infiltrado eosinofílico intenso ocorrem durante o teste de introdução do glúten na DC. A ativação de mastócitos e neutrófilos também pode ser afetada pela exposição à gliadina.

A alteração morfológica inicial da DC é o infiltrado de LIE CD8+ restritos à classe I. Citocinas produzidas por estes linfócitos rompem a integridade das junções epiteliais e estão envolvidas na hiperplasia das criptas (como o fator de necrose tumoral). A associação da DC com os genes DQ2 e fator de necrose tumoral α sugere um mecanismo de retroalimentação positiva no qual um aumento na produção deste fator promove uma expressão maior de DQ2 que, em consequência, amplia a resposta da célula T à gliadina (GOGGINS; WHELAN; KELLEHER, 1996, p. 44).

¹¹ SELBY et al. Lymphocyte subpopulations in the human small intestine. The findings in normal mucosa and in the mucosa of patients with adult celiac disease. Clin Exp Immunol 1983; 52: 219-28.

2.5.2 Imunidade Humoral

Anticorpos circulantes contra a gliadina e outras proteínas alimentares são encontrados na DC. Quatro tipos de anticorpos, em especial, são produzidos em excesso e desaparecem mediante regime sem glúten.

2.5.2.1 Anticorpos antigliadina

Esses anticorpos foram os primeiros marcadores sorológicos descritos na DC e representam anticorpos contra a proteína cereal absorvida pela mucosa intestinal. A primeira descrição foi feita no final dos anos 50 e início dos anos 60. Diferentes técnicas foram empregadas e somente em 1977 surgiu o primeiro método para padronizar os estudos com anticorpo antigliadina (AGA) (ensaio de imunoabsorção ligado à enzima – ELISA). Entretanto, mesmo com o emprego de técnicas similares, diferentes resultados são encontrados, uma vez que as gliadinas compreendem uma mistura de proteínas que contém pelo menos 40 tipos diferentes de componentes para uma única variedade de cereal (ROSSI; TJOTA, 1998, p. 205). Assim, a utilização de AGA é considerada controversa uma vez que a sensibilidade e a especificidade do método variam entre os diferentes estudos e há dúvidas em relação ao tipo de anticorpo a ser utilizado, se IgA, IgG ou ambos.

Em 1994, BODÉ; GUDMAND-HØYER, (1994, p. 148) avaliaram o emprego de AGA–ELISA no diagnóstico de DC e encontraram uma sensibilidade para IgA de 46% e para IgG de 62%. Já a especificidade foi de 98% para o primeiro e 97% para o segundo. Considerando o uso dos dois anticorpos, a sensibilidade do método foi de 77% e a especificidade foi 95%. Uma variação em relação ao risco de DC de acordo com os diferentes valores de corte atribuídos para os anticorpos foi demonstrada. Avaliando-se apenas crianças, a sensibilidade dos anticorpos antigliadina varia de 86 a 100% e a especificidade, de 97 a 100% (BODÉ et al, 1993, p. 260).

De forma geral, a sensibilidade para a IgA-AGA varia entre 52 e 99% e a especificidade entre 65 e 100%. Para a IgG-AGA, a sensibilidade varia entre 82 e 100% e a especificidade entre 50 e 100%. Os anticorpos IgA, apesar de mais específicos para DC que os IgG, não são encontrados em todos os pacientes com DC. Já os anticorpos IgG aumentam com a idade em indivíduos normais, sendo inadequados para o diagnóstico em grupos de mais idade (ROSSI; TJOTA, 1998, p. 205).

2.5.2.2 Anticorpos antireticulina

Os anticorpos anti-reticulina (ARA) foram inicialmente descritos reagindo contra fibras do tecido conectivo de alguns tecidos específicos, tanto em ratos como em humanos, e são direcionados contra as fibras de reticulina. São identificados por meio de imunofluorescência indireta utilizando-se rins ou fígado de ratos como substrato. Os anticorpos ARA podem ser da classe IgA ou IgG, mas não IgM.

A especificidade dos anticorpos IgA-ARA na DC varia de 59 a 100% e a sensibilidade, de 30 a 95%, similares ao IgA-AGA (ROSSI, TJOTA, 1998, p. 205).

2.5.2.3 Anticorpos antiendomísio

Os anticorpos antiendomísio (EMA) são primariamente da classe IgA direcionados contra a substância intermiofibrilar da musculatura lisa. Esta substância corresponde a um componente de superfície de fibras musculares lisas. Diferente dos ARA, os EMA são espécie-específicos e reagem apenas contra o endomísio do trato gastrointestinal de primatas. São detectados através de imunofluorescência indireta em secções de tecido de esôfago de macacos e demonstram uma correlação importante com o grau de severidade da enteropatia jejunal. Foram descritos inicialmente por CHORZELSKI et al (1983, p. 325).

Mais recentemente, estes anticorpos foram testados em cortes de cordão umbilical humano (LADINSER; ROSSIPAL; PITTSCHIEIER, 1994, p. 776).

Em 1987, sugeriu-se o EMA como teste de triagem para DC ativa e como potencial marcador para monitorização de pacientes submetidos à dieta isenta de glúten uma vez que eles negativam cerca de 6-12 meses após o início da dieta. Demonstrou-se uma sensibilidade para o EMA de aproximadamente 100% na DC, sendo que as flutuações nos níveis de anticorpos se correlacionaram positivamente com as mudanças histopatológicas durante o tratamento (KAPUSCINSKA et al, 1987, p. 529).

A presença de EMA em crianças com diarreia crônica correlaciona-se com a histologia típica de DC e cerca de 8% de parentes de 1º grau assintomáticos de doentes celíacos com EMA positivo e apresentam confirmação histológica da doença. O anticorpo EMA representa, portanto, um bom marcador para DC sintomática e assintomática (ROSSI et al, 1988, p. 858).

Estudos têm confirmado uma sensibilidade superior do EMA em relação aos demais anticorpos. Em 1992, FERREIRA et al (1992, p. 1633) concluíram que a sensibilidade do IgA-EMA (100%) é superior à sensibilidade do IgA-ARA (91%) ou IgA-AGA (91%). Em relação à especificidade, o EMA também apresenta valores superiores (99%) quando comparados com o ARA ou AGA (99% e 85%, respectivamente).

Na avaliação do EMA como teste de triagem em crianças verificou-se a associação deste anticorpo com a DC não tratada. Entretanto, nem todas as crianças com EMA positivo apresentam confirmação histológica de DC podendo tratar-se de casos de DC latente (CHAN; PHILLIPS; MIRAKIAN, 1994, p. 316). Outros estudos em crianças revelam que a sensibilidade para DC é maior para o EMA (98,1%) do que AGA (86,5%), enquanto a especificidade para os dois testes é semelhante (92,7%) (LINDQUIST et al, 1994, p. 452).

A presença do EMA também pode ocorrer na intolerância ao leite de vaca ou na infestação por *Giardia lamblia* (ROSSI et al, 1988, p. 858).

A descrição de DC associada com deficiência isolada de IgA trouxe algumas implicações para o teste de triagem usando IgA-EMA. Em 1997, DICKEY et al (1997, p. 559), verificaram que níveis não detectáveis de IgA como critério de seleção para a biópsia intestinal juntamente com a positividade do EMA aumentaram a sensibilidade do método de 87% (EMA isolado) para 94%.

Em virtude de a DC ocorrer em portadores de deficiência isolada de IgA, o uso de EMA IgG1 têm se revelado um bom marcador para DC, sendo positivo também em alguns casos sem deficiência de IgA e sem a presença de EMA-IgA (PICARELLI et al, 2000, p. 590).

2.5.2.4 Anticorpos antitransglutaminase tecidual

Em 1997 foi descrito um novo marcador para DC, o anticorpo contra a transglutaminase tecidual (anti-tTG) (DIETERICH et al¹², apud SOLLID et al, 1997, p. 851).

A determinação de IgA-tTG por meio do ELISA apresenta sensibilidade de 95% e especificidade de 100%, comparáveis ao IgA-EMA (GILLET; FREEMAN, 2000, p. 668), sendo outro importante marcador para DC. Outros estudos têm demonstrado que na associação de dermatite herpetiforme e DC os resultados para os dois anticorpos são comparáveis (KUMAR et al, 2001, p. 378).

Em portadores de deficiência isolada de IgA tanto o IgG-EMA quanto o IgG-tTG parecem ser bons marcadores para a DC, embora sejam menos satisfatórios quando empregados no seguimento desses indivíduos durante o tratamento (CATALDO et al, 2000, p. 366).

¹² SOLLID, L.M.; MOLBERG, Ø.; MCCADAM, S.; LUNDIN, K.E.A.. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase- guilt by association? *Gut*, London, v. 41, p. 851-852, 1997.

2.6 HISTOLOGIA JEJUNAL NA DOENÇA CELÍACA: ESPECTRO DE SENSIBILIDADE AO GLÚTEN

Pelo menos três padrões distintos e inter-relacionados de alterações da mucosa jejunal são reconhecidos na DC, denominados infiltrativo, hiperplásico e destrutivo (mucosa plana, “chata”).

Lesão Infiltrativa (Leve, grau I): Caracterizada pela presença de vilosidades normais isoladas e vilosidades bifurcadas, alargadas ou fusionadas. O epitélio da superfície intestinal é anormal com perda da polaridade do núcleo e aumento dos LIE. Esta lesão não está associada a sintomas gastrointestinais ou má-absorção podendo ser induzida pelo glúten em pacientes previamente sensibilizados e é dependente da quantidade de antígeno e do tempo de exposição.

Lesão Hiperplásica (Moderada, grau II): É uma lesão similar ao tipo 1, porém com aumento das criptas e das bifurcações, com encurtamento das vilosidades. O epitélio, assim como as vilosidades, está infiltrado por LIE. Pode ser induzida com quantidade moderada de antígeno em pacientes sensibilizados pelo glúten.

Lesão Destrutiva (grau III/IV): Caracterizada por mudanças difusas com vilosidades encurtadas e criptas mais profundas. Corresponde ao achatamento típico da mucosa originalmente associada à DC. Ocorre em pacientes sintomáticos e em cerca de 50% dos parentes de 1º grau de celíacos como DC silenciosa.

Além das lesões de mucosa descritas acima, dois outros padrões devem ser considerados:

Lesão pré-infiltrativa: A biópsia intestinal é normal, porém os pacientes apresentam altos títulos de IgA e IgM nas secreções intestinais contra a gliadina. Não se sabe se a mucosa intestinal desses indivíduos permanece normal ou progride para uma lesão mais severa.

Lesão Hipoplásica: Este estágio extremo da sensibilidade ao glúten surge como resultado da presença de um clone de células T malignas dentro do trato intestinal. É uma lesão irreversível uma vez que não ocorre recuperação da mucosa após a retirada do glúten.

Giardíase, enteropatias tropicais e sensibilidades alimentares podem causar as mesmas lesões histopatológicas, porém a transformação maligna da mucosa ocorre apenas na sensibilidade ao glúten (MARSH, 1992, p. 330).

2.7 ALTERAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA CELÍACA

2.1.1 Doença Celíaca Ativa

Ocorre em todas as idades desde os primeiros meses de vida até a idade adulta. A maioria das crianças apresenta a doença antes do primeiro ano de vida, com pico ao redor dos 7-12 meses (YOUNG; PRINGLE, 1971, p. 421).

A introdução precoce de cereais na dieta foi associada a uma apresentação mais precoce da doença (ANDERSON, GRACEY; BURKE, 1972, p. 292). Já a mudança de hábitos alimentares observada na década de 1970, com a introdução mais tardia de alimentos sólidos na dieta de crianças, ocasionou um aumento na idade de apresentação da doença (STEVENS et al, 1987, p. 465).

O segundo pico de incidência ocorre na idade adulta, entre 20 e 40 anos nas mulheres e mais tarde nos homens. Em geral, os sintomas desaparecem espontaneamente na adolescência, mesmo em pacientes não tratados, para recorrerem mais tarde (MICHALSKI; MCCOMBS, 1994, p. 204).

Entre os sintomas mais comuns estão:

- Diarréia aguda ou insidiosa é o sintoma mais comum nas crianças. As fezes são pálidas, volumosas e mais soltas. A criança pode evacuar duas ou três vezes ao dia com fezes volumosas em apenas uma das evacuações. Em raras ocasiões a dor abdominal pode ser a queixa inicial. Em algumas crianças há relatos de constipação.
- Diminuição do ritmo de crescimento
- Anorexia ocorre em cerca de 50% das crianças. Algumas podem apresentar apetite aumentado.
- Distensão abdominal e diminuição da região glútea podem ocorrer, porém são menos comuns.
- Apatia ou irritabilidade
- Atraso Puberal (MICHALSKI; MCCOMBS, 1994, p. 204).

Em pacientes em que a doença intestinal está mais limitada, os sintomas strointestinais podem estar ausentes ou ser substituídos por queixas extra-intestinais, tre elas:

- Anemia decorrente da má-absorção de nutrientes como o ferro e o folato.
- Hemorragia por hipoprotrombinemia e trombocitopenia devido à deficiência de folato.
- Osteopenia, fraqueza, atrofia muscular, tetania.
- Neuropatia periférica devido à deficiência de vitaminas como a tiamina e B12.
- Hiperparatireoidismo secundário à hipocalcemia (má-absorção de cálcio e vitamina D) e raquitismo.
- Hiperkeratose folicular pela falta de absorção de vitamina A e B.
- Edema pela hipoproteïnemia (TRIER, 1998, p. 211).

Na forma atípica, a apresentação da doença é sutil, não ocorrendo a síndrome clássica com diarreia, esteatorréia, desnutrição e perda de peso. O reconhecimento dos casos atípicos ou subclínicos é importante, uma vez que as complicações podem ser evitadas com o tratamento adequado. A doença pode se apresentar somente como uma deficiência nutricional, como anemia ferropriva ou por deficiência de ácido fólico (VISA KORPI; MÄKI, 1994, p. 10).

2.7.2 Doença Celíaca Silenciosa

A DC silenciosa compreende alterações típicas da mucosa intestinal sem sintomas clínicos evidentes. Ao invés de “forma assintomática”, prefere-se o termo “silenciosa”, uma vez que esses pacientes podem apresentar sintomas de menor importância e que muitas vezes são percebidos apenas após o diagnóstico e aplicação de dieta sem glúten (VISA KORPI; MÄKI, 1994, p. 10).

A doença silenciosa não é rara podendo ser encontrada em parentes de primeiro grau de celíacos e em pacientes portadores de outras doenças comumente associadas com DC, como o DM 1. Com os testes de triagem disponíveis atualmente, o diagnóstico destes pacientes foi facilitado. Portadores de anemia ferropriva (GLIKBERG; ELIAKIM, 1995, p. 89), portadores de osteoporose grave, infertilidade e outras possíveis complicações da DC devem ser investigados (HOLMES, 1996, p. 68). Além disso, a DC silenciosa deve ser pesquisada em crianças com diminuição do desenvolvimento pômbero-estatural, dor abdominal recorrente, evacuações mais soltas, anorexia, atraso puberal e raquitismo (VISA KORPI; MÄKI, 1994, p. 10).

Sinais atípicos como a dermatite herpetiforme (GAWKRODGER et al, 1993, p. 694) e hipoplasia do esmalte dentário em dentes permanentes são descritos juntamente com a DC (MARTELOSSI et al, 1996, p. 47).

São consideradas condições especiais os parentes de 1º grau de celíacos (PETRONZELLI et al, 1997, p. 307) e estados de deficiência isolada de IgA em que a

prevalência de DC chega a ser dez vezes superior ao esperado (COLLIN et al, 1992, p. 367).

2.7.3. Doença Celíaca Latente

Descrita pela primeira vez por WEINSTEIN¹³, em 1974 (WEINSTEIN¹³, apud FERGUSON; ARRANZ; O'MAHONY, 1993, p. 150), foi observada em pacientes com dermatite herpetiforme com biópsia jejunal normal que desenvolveram anormalidades típicas da DC após uma dieta contendo 20 g de glúten.

A latência em DC significa que a doença existe, mas não é manifesta. Este termo deve ser aplicado somente para os pacientes que preenchem as seguintes condições:

1) Grupo 1: pacientes com biópsia jejunal normal enquanto fazendo uma dieta com glúten e que, subsequente, desenvolvem danos severos à mucosa intestinal os quais melhoram com dieta isenta de glúten.

2) Grupo 2: pacientes que preenchem os antigos critérios diagnósticos da ESPGAN mas que apresentam biópsia jejunal normal após dois anos de dieta com glúten (TRONCONE; GRECO; MAYER, 1996, p. 10).

Um estudo multicêntrico retrospectivo concluiu que pacientes com DC latente são com frequência oligossintomáticos, que os anticorpos EMA são os melhores preditores da progressão para atrofia das vilosidades, que as alterações da mucosa (incluindo número aumentado de LIE) não são obrigatórias e, finalmente, que DC latente não significa obrigatoriamente uma enteropatia grau leve (TRONCONE; GRECO; MAYER, 1996, p. 10).

¹³ WEINSTEIN, WM. Latent celiac sprue. *Gastroenterology* 1974; 66:489-93.

¹⁴ FREEMAN, HJ; CHIU, BG: Multifocal small bowel lymphoma and latent celiac sprue. *Gastroenterology* 1986; 92:1412-4.

Como a malignidade pode se desenvolver no estado latente, os marcadores de sensibilidade ao glúten são de extrema importância no acompanhamento destes casos (FREEMAN¹⁴, apud VISAKORPI; MÄKI, 1994, p. 10).

2.7.4 Doença Celiaca Potencial

A expressão DC potencial foi empregada pela primeira vez por FERGUSON, ARRANZ E O'MAHONY (1996, p. 150) para indivíduos que não têm biópsia consistente com DC, mas que apresentam anormalidades imunológicas semelhantes às encontradas em celiacos.

Os possíveis marcadores para DC potencial são:

- presença de anticorpos EMA;
- alta contagem de LIE e outras alterações patológicas sutis;
- densidade aumentada de LIE que expressam receptores $\gamma\delta$ nas células T;
- sinais de imunidade celular ativada na mucosa intestinal, como a expressão de CD25 e B7 nas células mononucleares da lâmina própria, obtidos por meio de estimulação *in vitro* com glúten;
- padrão de anticorpos intestinais semelhantes à DC (*celiac-like*);
- teste retal com estimulação com glúten positivo (TRONCONE et al, 1996, p. 10) (ARRANZ; FERGUSON, 1993, p. 1263).

2.7.5 Complicações da Doença Celiaca

Pacientes com DC podem apresentar complicações que aumentam a morbidade e a mortalidade. Além das complicações não malignas como o retardado no crescimento, problemas com reprodução, distúrbios do metabolismo ósseo, desordens

psiquiátricas e neurológicas (HOLMES, 1996, p. 68), os portadores de DC apresentam maior risco de malignidade.

Dentre as doenças malignas relatadas em portadores de DC a enteropatia associada ao linfoma de célula-T é a mais frequente. Os linfomas se localizam não apenas no jejuno, mas em qualquer parte do intestino delgado. Podem surgir em um paciente previamente diagnosticado e bem controlado com dieta sem glúten ou ser diagnosticado simultaneamente com a DC (FERGUSON; KINGSTONE, 1996, p. 78).

O seguimento da dieta sem glúten reduz o risco desses pacientes desenvolverem linfoma ou outras patologias malignas (HOLMES, 1989, 333).

2.8 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

2.8.1 Diagnóstico Imunológico da Doença Celíaca: Testes de Triagem

Os critérios atuais para o diagnóstico de enteropatia sensível ao glúten foram relatados em 1990 pela ESPGAN. Tais critérios incluem:

- uma lesão histológica característica com atrofia total das vilosidades e
- a melhora inequívoca dos sintomas em dieta sem glúten.

O diagnóstico de DC não requer confirmação adicional se o diagnóstico inicial é baseado primariamente na presença de atrofia total das vilosidades da mucosa intestinal enquanto o paciente consome quantidades adequadas de glúten, e secundariamente com inequívoca melhora após a retirada do glúten da dieta. A presença de anticorpos AGA, ARA, EMA e anti-tTG ao diagnóstico e o seu desaparecimento após retirada do glúten reforçam o diagnóstico inicial (WALKER-SMITH et al, 1990, p. 909).

2.8.2 Endoscopia Digestiva Alta x Cápsula de Sucção

Biópsia por Cápsula de Sucção:

Tradicionalmente, a biópsia da mucosa intestinal tem sido feita por meio de sucção cega na região do duodeno e jejuno realizada com tubos especiais. As vantagens do método são: a facilidade da realização em serviços onde não há endoscopia; a segurança, principalmente na população pediátrica, e o baixo custo. Além disso, a cápsula para sucção pode ser situada facilmente no jejuno e as amostras obtidas geralmente apresentam boa preservação do epitélio e das vilosidades.

Entre as desvantagens, além do desconforto experimentado pelas crianças maiores não sedadas adequadamente, estão a extensão de tempo requerida para posicionar o tubo e realizar o exame, e em alguns pacientes (cerca de 1%), a incapacidade de passar o tubo através do piloro (BRANSKI; FABER; SHINER, 1996, p. 194).

Biópsia por Endoscopia Digestiva Alta:

Tem vantagens sobre a biópsia por cápsula por sucção, porém necessita de um serviço onde a endoscopia digestiva é feita com certa facilidade.

Consegue-se 100% na obtenção do material comparado com 81% nos casos realizados pela cápsula de sucção. O material obtido mediante a sucção foi considerado excelente em 58% dos casos, enquanto por endoscopia em 65% deles. Nos pacientes que realizaram os dois métodos, o tempo médio para o método de sucção foi de 43 minutos comparado a 12 minutos na endoscopia (ACHKAR et al, 1986, p. 278).

Em crianças, a obtenção de material adequado ocorre nos dois métodos e o material obtido por meio de endoscopia é viável em 97% dos casos, semelhante ao encontrado por sucção (GRANOT et al, 1993, p. 397). A facilidade na obtenção do

material de boa qualidade e a rapidez na realização do procedimento estabelecem a endoscopia como preferencial para o diagnóstico de DC.

Além disso, uma redução no número e altura das pregas duodenais observada na segunda porção do duodeno por meio da endoscopia tem sido relatada como um possível marcador da DC (MCINTYRE; SMITH; LONG, 1992, p. 148).

2.8.3 Diagnóstico Anátomo-Patológico da Doença Celíaca

Nenhum teste sorológico substitui a confirmação diagnóstica realizada por biópsia jejunal e análise histológica.

O diagnóstico requer a demonstração da lesão característica do jejuno proximal, bem como a resposta ao tratamento em dieta isenta de glúten. Na lesão severa (grau IV), as vilosidades estão ausentes, a superfície epitelial é cuboidal e eosinofílica e contém muitos LIE. A microscopia eletrônica pode demonstrar anormalidades na borda escovada das células epiteliais. As regiões das criptas estão alargadas. O conteúdo celular da lâmina própria está aumentado, com aumento de plasmócitos, linfócitos e eosinófilos (MARSH, 1992, p. 330).

2.9 DIABETES MELLITUS TIPO 1

O DM 1, previamente referido como diabetes mellitus insulino-dependente, é a segunda doença crônica mais comum na infância sendo a forma mais comum de diabetes em crianças (1,7 de 1000 crianças). A prevalência demonstra forte relação com a idade, variando de 1 para 2.500 crianças aos 5 anos de idade para 1 a cada 300 crianças ao redor dos 18 anos. Cerca de 75% dos pacientes são diagnosticados antes dos 15 anos de idade (RENNERT; FRANCIS, 1999, p. 570).

2.9.1 Susceptibilidade Genética ao Diabetes Mellitus Tipo I

Sabe-se que o DM 1 tem predisposição genética. Estudos em gêmeos demonstram uma taxa de concordância de cerca de 50% para gêmeos monozigóticos, mas apenas de 30% para os dizigóticos. Se o pai é portador de diabetes, o risco de os filhos desenvolverem a doença é de 4% a 6 %; se a mãe é portadora, o risco diminui para 2% a 3 %. De uma forma geral, se um dos pais é afetado, o risco nos filhos é de aproximadamente 5% (WINTER; CHIHARA; SCHATZ, 1993, p. 1282).

A região do HLA do CMH contribui com cerca de 30 a 60% para a suscetibilidade genética ao DM 1. Cerca de 95% dos portadores de DM 1 apresentam o HLA-DR3 ou HLA-DR4, comparados com cerca de 50% de prevalência na população geral. Investigações clínicas sugerem que alguns haplotipos HLA aumentam a suscetibilidade, enquanto outros podem diminuí-la. Também ocorre uma forte associação ao *locus* HLA-DQ. Dentro deste *locus*, o tipo de aminoácido localizado na posição 57 está diretamente relacionado com a predisposição ao DM 1. Aminoácidos diferentes do ácido aspártico conferem suscetibilidade à doença e a uma resposta imunológica contra as células produtoras de insulina. Cerca de 96% dos portadores de DM 1 são homozigotos para este *locus* comparados a cerca de 19,5% em controles não afetados (RENNERT; FRANCIS, 1999, p. 570).

Outros marcadores da suscetibilidade genética têm sido localizados nos cromossomos 11q15,5, 11q13, 15q26, 6q25, 14q24, e 2q33. A associação mais forte, além do HLA, é o polimorfismo no braço longo do cromossomo 14. Cerca de 18 regiões cromossômicas diferentes podem ter ligação ao DM 1, confirmando uma herança poligênica e multifatorial (FIELD et al¹⁵, a¹⁵ pud RENNERT; FRANCIS, 1999, p. 570).

¹⁵ FIELD, LL; TOBIAS, R. Unraveling a complex trait: the genetics of insulin-dependent DM. *Clin Invest Med* 1997; 20:41-49.

De uma forma geral, os marcadores genéticos que conferem maior risco são o HLA DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 e o HLA DR4-DQA1*0301-DQB1*0302.

Alguns exemplos de marcadores genéticos que conferem um risco diminuído ao DM 1 seriam o HLA DR2-DQA1*0102-DQB1*0602 (ISPAD, 2000, p. 21).

2.9.2 Diabetes Mellitus Tipo1 e Doença Celíaca

Um número crescente de casos de DM 1 tem sido associado a outras doenças auto-imunes órgão específicas. A presença de auto-anticorpos pode ocorrer mesmo sem o tecido-alvo ter manifestado qualquer disfunção (PRESOTTO; BETTERLE, 1997, p. 455).

A associação entre DM 1 e DC está amplamente documentada na literatura. A prevalência desta doença em diabéticos varia de 1-10% nos diversos estudos, sendo que grande proporção dos casos é atípica ou clinicamente assintomática (DE VITIS; GHIRLANDA; GASBARRINI, 1996, p. 56). A frequência de DC é maior em diabéticos do que na população geral, estimada em cerca de 0,002-0,3% (TALLEY et al¹⁶, apud PRESOTTO; BETTERLE, 1997, p. 455).

Essas duas condições estão fortemente relacionadas com o sistema HLA, no qual compartilham algumas características como os haplotipos A1, B8, DR3, e DQ2.

O *locus* DQ2 e, em particular, o heterodímero DQA1*0501/DQB1*0201, é encontrado em mais de 90% de pacientes com DC na Europa (SOLLID; THORSBY, 1993, p. 910). Cerca de 1/3 dos pacientes com DM 1 homozigotos para o HLA-DQ2 expressam anticorpos para a DC (BAO et al, 1999, p. 143).

¹⁶ TALLEY et al. Epidemiology of coeliac sprue: a community-based study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:843-846.

Pacientes com DC apresentam maior frequência de auto-anticorpos considerados marcadores para DM 1 como anticorpo para o ácido descarboxilase glutâmico (GAD), anticorpos contra as células da ilhota (ICAs), e particularmente anticorpos contra a proteína tirosino-fosfatase (IA-2), e demonstram maior risco para o desenvolvimento de DM 1 (GALLI-TSINOPOULOU et al, 1999, p. 119).

O contrário também é verdadeiro. Em pacientes com DM 1 recém-diagnosticados e ainda sem tratamento, a presença de EMA e AGA tem sido identificada com maior frequência. CARLSSON et al (1999, p. 1248) identificaram, em 113 diabéticos recém-diagnosticados, 6% de positividade para o EMA e 9% para o AGA. Dos 6 pacientes que efetuaram a biópsia, 5 tiveram atrofia vilositária total, com uma prevalência de DC já ao diagnóstico de DM 1 de cerca de 6-8%.

Estudos anteriores demonstraram que a presença de anticorpos ARA e AGA-IgA ao diagnóstico de DM 1 indicam a biópsia intestinal como forma de detectar possíveis casos de DC, apesar de tais anticorpos poderem negativar posteriormente.

Cerca da metade dos diabéticos em que a DC foi detectada não demonstram alterações imunológicas para DC no início do diabetes. Entretanto, em dois anos apresentam positividade dos anticorpos ARA. Estes dados sugerem que, em indivíduos geneticamente predispostos, a permeabilidade da mucosa intestinal aos peptídeos pode estar alterada por mudanças na homeostase da glicose e, portanto, pode ser ativada por fatores relacionados ao início do diabetes (SAUKKONEN et al, 1996, 464).

A presença de anticorpos para DC e a forma silenciosa da DC têm sido relatadas com maior frequência em parentes de primeiro grau de portadores de DM 1 (HUMMEL et al, 2000, p. 1005).

Os estudos demonstram que a DC em portadores de DM 1 é, na grande maioria das vezes, atípica ou silenciosa. ACERINI et al (1998, p. 38) avaliaram a prevalência de DC em 167 indivíduos com DM 1 utilizando EMA. Destes, 11

pacientes foram positivos e 9 realizaram biópsia. A confirmação de DC pela biópsia ocorreu em 8 diabéticos (4,8%). Apenas um apresentava sinais clássicos de DC, sendo que os demais tiveram apresentação atípica da doença ou eram assintomáticos. O tratamento com dieta sem glúten negatizou os anticorpos e diminuiu os sintomas da doença.

A importância em se detectar os casos de DC na população diabética está na possível melhora do controle do DM e na redução de possíveis complicações relacionadas à DC, notadamente a malignidade.

A hipoglicemia sintomática é um problema comum no tratamento de portadores de DM 1. A DC está associada à má-absorção, o que representa um fator de risco a mais para a ocorrência de hipoglicemia, e a introdução de dieta sem glúten normaliza a mucosa intestinal com melhora dos sintomas (MOHN et al, 2001, p. 37).

Recentemente, O'CONNOR et al (1999, p. 614) divulgaram quatro casos de DM 1, DC e linfoma. Em três desses pacientes, o diagnóstico de DC e linfoma ocorreu simultaneamente, com pouca resposta ao tratamento efetuado. Como o risco relativo de linfoma está diminuído em pacientes com dieta sem glúten, o diagnóstico precoce de DC em portadores de DM 1 está indicado.

-
- ¹⁵ FIELD, LL; TOBIAS, R. Unraveling a complex trait: the genetics of insulin-dependent DM. **Clin Invest Med** 1997; 20:41-49.
- ¹⁶ TALLEY et al. Epidemiology of coeliac sprue: a community-based study. **Am J Gastroenterol** 1994; 89:843-846.

MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAIS E METODOS

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram avaliados 149 crianças e adolescentes portadores de DM 1 em acompanhamento regular na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), durante o período de julho a outubro de 1997.

Os pais e/ou responsáveis foram informados a respeito do estudo e responderam a um questionário que avaliou sinais e sintomas relacionados à DC e DM 1, bem como a associação com outras doenças imunológicas (ANEXO 1).

Todos os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento que autorizou a participação de seus filhos no presente estudo (ANEXO 2).

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas da UFPR (ANEXO 3).

Do total de 149 pacientes, setenta e sete pacientes (51,7%) eram do sexo masculino e setenta e dois (48,3%), do sexo feminino. A idade variou de 1,7 a 22,5 anos com uma média de $12,6 \pm 4,0$ anos e mediana de 12,9 anos. A média de idade de início do DM 1 foi de $7,06 \pm 3,51$ anos (mediana de 6,83 anos), enquanto a duração média do DM 1 foi de $5,49 \pm 4,22$ anos (mediana de 4,6 anos) (Tabela 1).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PORTADORES DE DM 1

	PACIENTES COM DM 1 (N= 149)
Sexo	
Masculino	77 (51,7%)
Feminino	72 (48,3%)
Idade (anos)*	12,6 ± 4,0 (12,9)
Idade de Início DM 1 (anos)*	7,06 ± 3,51 (6,83)
Duração do DM 1 (anos)*	5,49 ± 4,22 (4,6)
* Média ± Desvio Padrão (Mediana)	

Os pacientes estavam sendo tratados com insulina subcutânea mediante regime de duas ou três aplicações/dia, com associação de insulina NPH e regular e com ajuste das doses baseado em exames de glicosúria/cetonúria realizados três a quatro vezes ao dia. Em relação à graduação dos episódios de hipoglicemia, utilizou-se a classificação proposta em 1995 pela Sociedade Internacional de Diabete na Infância e Adolescência (ISPAD, 1995, p. 29) (Tabela 2).

TABELA 2 - GRADUAÇÃO DA SEVERIDADE DA HIPOGLICEMIA - ISPAD

SEVERIDADE	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Leve (Grau 1)	Fome, tremores, nervosismo, ansiedade, sudorese, palidez, palpitação e taquicardia. Diminuição da atenção e cognitiva leves. A criança reconhece a hipoglicemia e se auto-medica. Crianças com menos de 5-6 anos não podem ser classificadas como grau 1
Moderada (Grau 2)	Dor de cabeça, dor abdominal, agressividade, mudança de comportamento, confusão, sonolência, taquicardia, dilatação pupilar, sudorese importante. A criança necessita ajuda de outrem para tratar a hipoglicemia
Grave (Grau 3)	Desorientação extrema, perda de consciência, convulsões, coma.

Os pacientes foram submetidos à avaliação de estatura após o preenchimento do protocolo de investigação a qual foi realizada com a criança em decúbito dorsal, naquelas com idade inferior a dois anos, e em pé nas crianças acima desta idade. Uma vez obtida a medida da estatura, esta foi transformada em escore z usando a referência de TANNER, GOLDESTINE e WHITEHOUSE (1970, p. 755) de acordo com a seguinte formula:
$$\text{Escore } z = \frac{x - \text{média } x}{DP}$$

DP

Onde x é a altura atual, média de x é a média da altura para determinada idade e sexo e DP é o desvio padrão da média.

A estatura-alvo (EA) foi calculada como indicador do potencial genético: EA para meninos (cm) = [altura do pai + altura da mãe + 13]/ 2; EA para meninas (cm) = [altura da mãe + altura do pai – 13]/ 2.

A diferença entre o escore z do paciente e o escore z da EA fornece a distância do indivíduo em relação ao seu potencial genético.

3.2 TRIAGEM PARA DOENÇA CELÍACA POR MEIO DOS ANTICORPOS ANTIENDOMÍSIO

As amostras de sangue para a dosagem dos anticorpos EMA foram colhidas no dia da realização do questionário de investigação. Parte do soro foi separada e congelada em freezer a - 20°C até o momento da análise.

As dosagens dos anticorpos EMA foram realizadas no Serviço de Imunologia do Hospital John Radcliffe, Oxford, Inglaterra, por cortesia dos Professores David B. Dunger e Grahame Bird. Os pacientes com anticorpo positivo foram encaminhados para a realização de biópsia intestinal por meio de endoscopia digestiva alta a fim de se proceder à confirmação diagnóstica.

3.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

As biópsias de intestino delgado foram realizadas por endoscopia digestiva alta (Figuras 1 e 2) na Unidade de Endoscopia Digestiva do Setor de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas da UFPR, sob a supervisão do Professor Luiz Renato Teixeira de Freitas. Quatro a seis amostras foram obtidas de diferentes porções do duodeno distal e jejuno, sendo devidamente estendidas em papel filtro e fixadas em formalina.

Todos os exames foram realizados sob sedação, estando o paciente em boas condições de saúde. A glicemia foi realizada por meio de glicosímetro antes e após o procedimento para se afastar risco de hipoglicemia. A duração média do exame foi de 5 a 10 minutos.

Essas amostras foram enviadas para análise histológica no Serviço de Patologia da Escola Paulista de Medicina –SP, aos cuidados da Professora Francy Reis da Silva Patrício.

FIGURA 1 - ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA – OBSERVA-SE DIMINUIÇÃO DAS PREGAS DUODENAIS EM UM PACIENTE QUE APRESENTA ENTEROPATIA GRAU IV.



FIGURA 2 - ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA – SEM ALTERAÇÕES EM UM PACIENTE COM ENTEROPATIA GRAU IV.



3.4 OUTROS EXAMES LABORATORIAIS

Concomitante à coleta de sangue para EMA, foram realizados hemograma completo, dosagem de albumina total, ferritina sérica e dosagem de IgA total. A ferritina sérica foi dosada no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR). Os demais exames foram realizados no laboratório central do Hospital de Clínicas da UFPR.

3.5 MÉTODOS LABORATORIAIS

3.5.1 Determinação dos Anticorpos Antiendomísio

Os anticorpos EMA foram dosados usando-se imunofluorescência indireta em cortes de congelação de 4µm obtidos do terço inferior de esôfago de primatas, fixados em lâmina como substrato antigênico e posteriormente lavados com solução PBS (*phosphate-buffered saline*) .

As amostras do soro dos pacientes foram triadas a uma diluição de 1 para 5 e reincubadas com um anti-soro de coelho conjugado com fluoresceína IgA-específico (Dako®, UK). Cada ensaio incluiu um controle positivo e negativo. O soro diluído foi aplicado sobre as lâminas e estas foram incubadas por 30 minutos. Após a incubação, as lâminas foram lavadas com PBS. Os cortes foram finalmente examinados sobre UV de um microscópio de fluorescência (Leitz). As secções positivas foram identificadas pela coloração específica e característica perifascicular do endomísio, e os anticorpos foram classificadas em negativo (-), fraco positivo (+/-), positivo (+), forte positivo (++) e muito forte positivo (+++).

3.5.2 Determinação da Albumina Sérica

A albumina sérica foi dosada por método espectrofotocolorimétrico com leitura por meio de aparelho RA.1000 (Bayer). Para o método os valores normais são:

- Crianças: 3,8 – 4,2 g/dl
- Adultos: 3,8 – 4.4 g/dl

Os valores de referência para a albumina sérica e os valores hematimétricos na população pediátrica considerados neste estudo foram propostos por PARK e ELLIS¹⁷ e DALLMAN¹⁸ respectivamente (PARK; ELLIS¹⁷, apud¹⁷ LUBIN, 1981, p. 1569) (DALLMAN¹⁸, apud LUBIN, 1981, p. 1555).

3.5.3 Determinação da Ferritina Sérica

Para a determinação quantitativa de ferritina, usou-se o método de enzimaímunoensaio (kit ETI-FERRIK ® – P3156) da SORIN- BIOMÉDICA. Os valores esperados de ferritina são:

- Homens: 30-200ng/ml
- Mulheres: 5-120 ng/ml

3.5.4 Determinação da Imunoglobulina A Sérica

A determinação quantitativa de IgA realizou-se pelo método de turbidimetria (Turbiquant ® BEHRING).

A imunoglobulina humana forma imunocomplexos com os anticorpos específicos do reagente e a reação pode ser lida fotometricamente.

¹⁷ PARK BH; ELLIS, EF. Children are Different: Developmental Physiology, 2nd Ed. Johnson, T.R., and Moore, W.M (eds.), Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1978, p. 188.

¹⁸ DALLMAN, PR. Pediatrics, 16th Ed. Rudolph, A. [ed.], New York, Appleton-Century-Crofts, Inc., 1977, p. 1111.

As amostras do soro dos pacientes foram descongeladas e misturadas com a solução anti-soro numa diluição de 1:21. Os resultados são calculados automaticamente em mg/dl. Os limites de detecção para o método varia de 40-500mg/dl e a referência normal para o método é de 100-490mg/dl.

Naqueles pacientes em que os níveis de determinação de IgA quantitativa pelo método de turbidimetria foram considerados baixos, aplicou-se um segundo método de mensuração, a imunodifusão radial simples em placa de baixa dosagem (LC-Partigen®-IgA – BEHRING). Os limites de detecção para o método são de 0,84-13,3 mg/dl e os valores de referência normais variam de 5-490 mg/dl.

3.6 PARASITOLÓGICO DE FEZES

O exame parasitológico de fezes foi solicitado para todos pacientes conforme preconizado pelo laboratório de parasitologia, com três amostras de fezes coletadas em um intervalo de dez dias e analisadas pelo método de FAUST; GIRALDO, CAICELO¹⁹, (FAUST; GIRALDO; CAICELO¹⁹, apud PEDRO; RAMOS; BRANCHINI, 1991, p. 663). Pacientes cujo exame foi positivo foram tratados de acordo com a enteroparasitose.

3.7 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA BIÓPSIA INTESTINAL

Para a avaliação histológica das peças usou-se o protocolo de avaliação de biópsia de intestino descrita por SCHENK e KLIPSTEIN (1972, p. 1109). Nesta classificação a graduação varia de 0 a IV, da seguinte forma:

Grau 0 ou histologia normal da mucosa: A arquitetura das vilosidades está preservada com relação vilosidade-cripta de 4 a 5 para 1. O epitélio superficial do

¹⁹ FAUST, EC; GIRALDO, LE; CAICELO, G. Human isosporioses in Western Hemisphere. *Am J Trop Med Hyg*, 10:343, 1961.

intestino é típico com a presença de células cilíndricas com núcleos basais, borda estriada e células caliciformes evidentes e normais. A presença de infiltrado inflamatório é rara com poucos LIE.

Grau I: Existe mudança das vilosidades que se encontram levemente encurtadas. Pode haver presença de sinéquia ou fusão entre vilosidades adjacentes. Já se percebe discreto aumento do infiltrado inflamatório na lâmina própria e entre as células epiteliais. A relação vilosidade-cripta é de 2 a 3 para 1. O epitélio superficial está preservado.

Grau II: Pode haver mudança das vilosidades focal ou difusamente e neste caso todas as vilosidades demonstram graus variados de achatamento. Moderado grau de atrofia das vilosidades com relação vilosidade-cripta de praticamente 1 para 1. Há moderado infiltrado celular inflamatório na lâmina própria.

Grau III: Alterações das vilosidades são difusas com grau de atrofia importante e com as criptas maiores que as vilosidades em altura. Há, portanto, inversão da relação vilosidade-cripta. Ainda, há intenso aumento nas células inflamatórias no córion e por entre as células epiteliais cuboidais e pseudo-estratificadas da mucosa plana.

Grau IV: A superfície da mucosa é completamente plana com desaparecimento das vilosidades por acentuado grau de atrofia. As criptas são alongadas apresentando alargamento e hiperplasia compensatórios. O epitélio de superfície apresenta grande quantidade de infiltrado celular inflamatório. As células perdem a estrutura de borda estriada e da polaridade nuclear com redução na sua altura (SCHENK; KLIPSTEIN, 1972, p. 1108).

O critério para o diagnóstico de DC baseou-se na presença de atrofia das vilosidades total ou subtotal, com padrão histológico grau III (associado com lesões grau IV) e grau IV, independente da presença de outros sinais ou sintomas.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos resultados foi realizada mediante utilização do *softwares Primer of Biostatistics e Epi-Info*. As variáveis contínuas foram analisadas conforme sua distribuição normal ou assimétrica para a escolha dos testes. Foram aplicados os testes t de Student e de Mann-Whitney para comparação de médias e medianas, respectivamente, entre os grupos. A descrição de médias nos resultados obtidos é sucedida na apresentação pelos valores de um desvio padrão (média \pm desvio-padrão).

Para análise das diferenças de proporções de variáveis categóricas foram utilizados o teste de qui-quadrado de Pearson (se necessário com a correção de Yates) e teste exato de Fisher. Considerou-se como nível de significância estatística os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 E PRESENÇA DE EMA

Dos 149 pacientes com DM 1, 24 (16,1%) tiveram resultados claramente positivos para o EMA pelo método de imunofluorescência indireta. Onze pacientes (7,3%) foram considerados fraco positivos e 114 (76,5%) foram EMA negativos.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES EMA (+) E EMA (-)

Não houve diferença significativa com relação ao sexo, à idade cronológica, à idade de início do DM 1 e ao tempo de duração do DM 1 entre os pacientes EMA (+) (35/149) e EMA (-) (114/149) (Tabela 3).

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES EMA(+) E EMA (-)

	DM 1 e EMA (+) n=35	DM 1 e EMA (-) n= 114	Valor do p
Sexo			
Masculino	15 (43%)	62 (54%)	p= 0,317
Feminino	20 (57%)	52 (46%)	
Idade (anos)*	13,1± 4,7 (13,7)	12,4 ±3,8 (12,4)	p= 0,091
Idade de Início do DM 1 (anos)*	7,1 ± 3,8 (6,2)	7,0 ±3,4 (6,9)	p=0,828
Duração do DM 1(anos)*	6,0 ± 5,3 (3,9)	5,3 ± 3,8 (4,6)	p= 0,148

* Média ± DP (Mediana)

Com relação à idade de introdução do glúten na dieta e ao tempo de aleitamento materno exclusivo, houve diferença significativa entre estes dois grupos, ou seja, pacientes com EMA (+) tiveram o glúten introduzido na dieta mais precocemente e menos tempo de aleitamento materno exclusivo (Tabela 4).

TABELA 4 - INTRODUÇÃO DO GLÚTEN NA DIETA E TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO

	DM 1 e EMA (+) n=35	DM 1 e EMA (-) n=114	Valor do p
Idade de introdução do glúten na dieta (meses)*	2,3 ±2,3 (1,0)	3,0 ±2,2 (3,0)	p=0,003
Tempo de aleitamento materno exclusivo (meses)*	2,8 ±2,3 (2,0)	3,4 ±2,1 (3,0)	p=0,018

* Média ± DP (Mediana)

4.3 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA BIÓPSIA INTESTINAL DOS PACIENTES EMA (+) E PARASITOLÓGICO DE FEZES.

Os pacientes EMA (+) foram classificados conforme o grau de positividade do anticorpo pelo método de imunofluorescência indireta em muito forte positivo (+++), forte positivo (++), positivo (+) e fraco positivo (+/-) (Tabela 5). Dos 35 pacientes com anticorpo EMA (+), 30 (85,7%) realizaram a biópsia intestinal por meio de endoscopia digestiva alta. Destes, 17 pacientes tiveram grau histológico variando de 0 a II (6 pacientes com histologia grau 0, 10 pacientes com histologia grau I e apenas um paciente com histologia grau II) considerados, portanto, negativos para DC. Treze pacientes (43,3%, 13/30) tiveram o padrão histológico que confirmou o diagnóstico de DC (grau III e grau IV). Desses, 10 foram forte (++) e muito forte positivos (+++), 1 foi positivo (+) e dois foram fraco positivos (+/-).

As Figuras 3 a 8 ilustram os padrões histológicos de mucosa intestinal normal e com DC.

TABELA 5 - CLASSIFICAÇÃO DOS ANTICORPOS EMA, AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E ENTEROPARASITOSE

PACIENTE	continua		
	ANTICORPO EMA	HISTOLOGIA	PARASITOLÓGICO DE FEZES
Paciente nº 10	+/-	Grau 0	Negativo 3 amostras
Paciente nº 146	+/-	Grau I	n.r.
Paciente nº 87	+/-	Grau III/IV	n.r.
Paciente nº 143	+/-	n.r.	n.r.
Paciente nº 65	+/-	Grau I	Negativo 3 amostras
Paciente nº 68	+/-	Grau I	Negativo 3 amostras
Paciente nº 54	+/-	Grau IV	Negativo 3 amostras
Paciente nº 66	+/-	Grau 0	Negativo 2 amostras
Paciente nº 69	+/-	Grau 0	Negativo 3 amostras
Paciente nº 14	+/-	Grau 0	Ascaridíase
Paciente nº 78	+/-	Grau 0	Negativo 1 amostra
Paciente nº 106	+	Grau I	Enterobíase
Paciente nº 121	+	Grau I	Negativo 2 amostras
Paciente nº 149	+	Grau 0	n.r.
Paciente nº 129	+	Grau I	n.r.
Paciente nº 118	+	Grau IV	Negativo 3 amostras
Paciente nº 105	+	Grau I	Negativo 1 amostra
Paciente nº 124	+	Grau I	n.r.
Paciente nº 144	+	n.r.	n.r.
Paciente nº 21	+	n.r.	Giardiase
Paciente nº 89	+	n.r.	n.r.
Paciente nº 130	+	Grau I	n.r.
Paciente nº 132	++	Grau II	n.r.
Paciente nº 53	++	Grau I	Negativo 3 amostras
Paciente nº 119	++	Grau IV	Giardiase
Paciente nº 112	++	Grau III/IV	Giardiase
Paciente nº 101	++	Grau IV	n.r.
Paciente nº 94	++	Grau IV	n.r.

Paciente nº 125	++	Grau IV	n.r.
Paciente nº 71	+++	Grau IV	Enterobíase
Paciente nº 102	+++	Grau IV	Negativo 1 amostra
Paciente nº 141	+++	n.r.	n.r.
Paciente nº 148	+++	Grau III/IV	n.r.
Paciente nº 99	+++	Grau IV	n.r.
Paciente nº 52	+++	Grau IV	Giardiase

(n.r.= não realizada; +/- = fraco positivo; + = positivo; ++ = forte positivo; +++ = muito forte positivo).

FIGURA 3 - HISTOLOGIA NORMAL OU GRAU 0. COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA. OBJETIVA 10 ×. ARQUITETURA DAS VILOSIDADES PRESERVADA (RELAÇÃO VILOSIDADE/CRIPTA = 4 A 5 PARA 1).

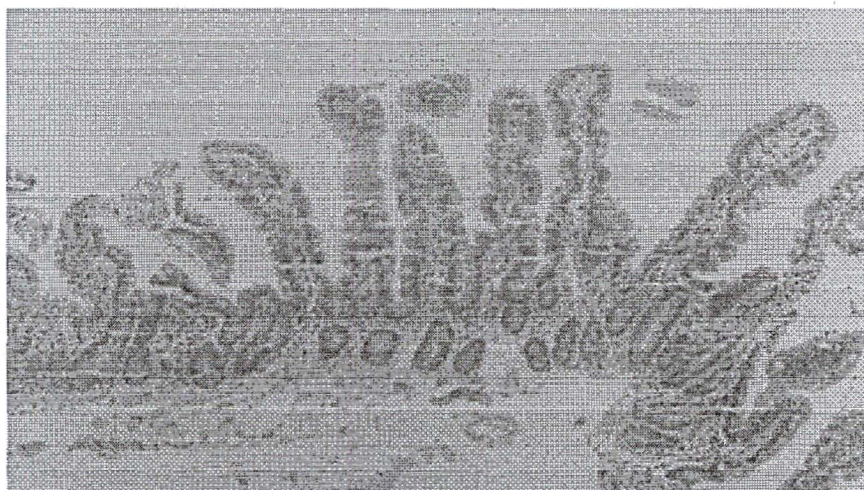


FIGURA 4 – HISTOLOGIA NORMAL OU GRAU 0. COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA. OBJETIVA 10 ×. VILOSIDADES COM EPITÉLIO SUPERFICIAL NORMAL: CÉLULAS CILÍNDRICAS DE NÚCLEOS BASAIS E CÉLULAS CALICIFORMES BEM EVIDENTES. RAROS LINFÓCITOS INTRA-EPITELIAIS.

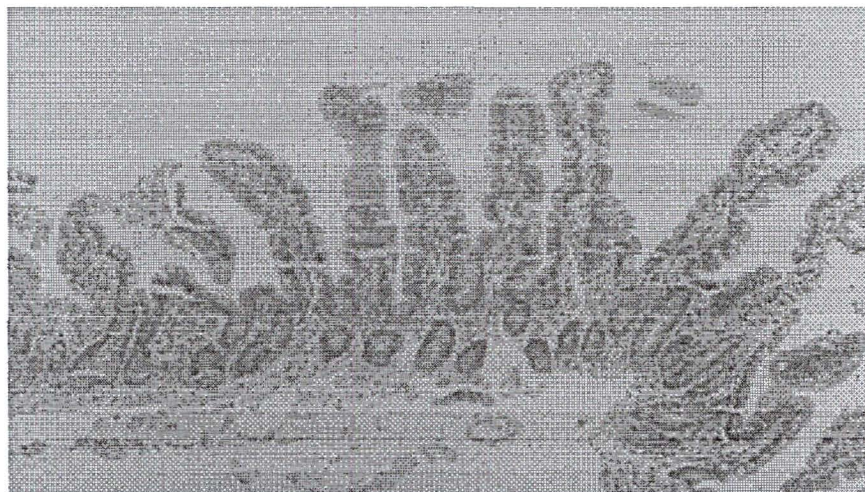


FIGURA 5 – ENTEROPATIA GRAU I. COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA. OBJETIVA 10 ×. VILOSIDADES LEVEMENTE ENCURTADAS, EPITÉLIO SUPERFICIAL PRESERVADO E DISCRETO AUMENTO DO INFILTRADO CELULAR DE LINFÓCITOS E PLASMÓCITOS NO CÓRION.



FIGURA 6 - ENTEROPATIA GRAU III COM ÁREAS GRAU IV. COLORAÇÃO HEMATOXILINA- EOSINA. OBJETIVA 10 ×. INTENSA ATROFIA VILOSITÁRIA COM INVERSÃO DA RELAÇÃO VILOSIDADE/CRIPTA, ISTO É, CRIPTAS MAIS LONGAS DO QUE AS VILOSIDADES. HÁ TAMBÉM INTENSO INFILTRADO INFLAMATÓRIO DO CÓRION COM PREDOMÍNIO NA PARTE SUPERIOR.

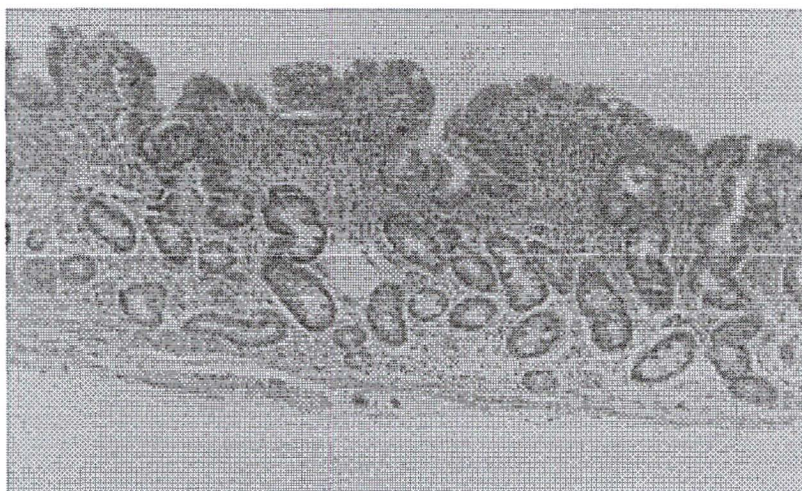


FIGURA 7 - ENTEROPATIA GRAU IV. COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA. OBJETIVA 10 ×. A SUPERFÍCIE DA MUCOSA É PRATICAMENTE PLANA, COM DESAPARECIMENTO DAS VILOSIDADES POR ACENTUADO GRAU DE ATROFIA E ALARGAMENTO E HIPERPLASIA COMPENSATÓRIA DAS CRIPTAS QUE SE TORNAM ALONGADAS.

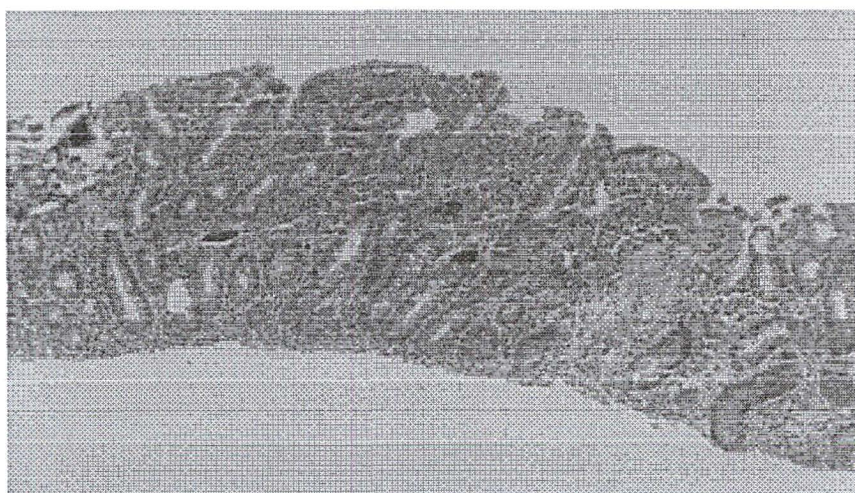
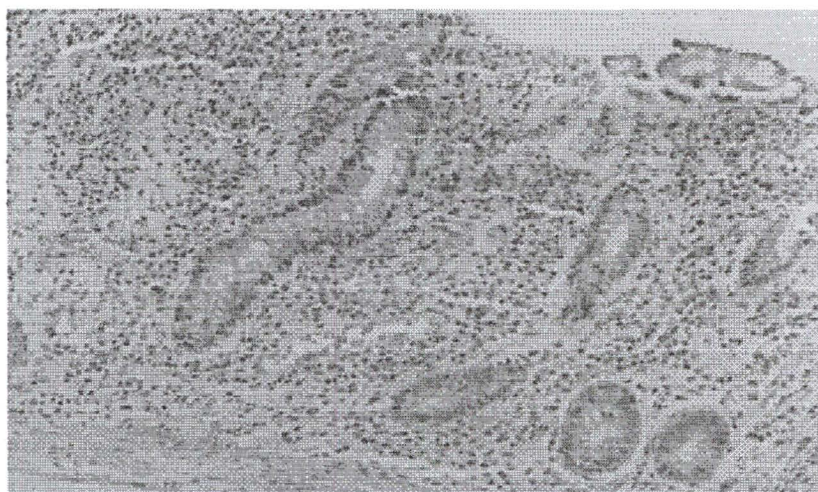


FIGURA 8 - ENTEROPATIA GRAU IV (20×). COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA. OBJETIVA 20 ×. NOTA-SE HIPERTROFIA DE CRIPTA E INTENSO INFILTRADO INFLAMATÓRIO DO CÓRION PRINCIPALMENTE DE PLASMÓCITOS E LINFÓCITOS QUE SE CONCENTRAM NA PARTE SUPERIOR DA MUCOSA.



Portanto, a prevalência de DC entre os 149 portadores de DM 1 foi de 8,7%.

4.4 PARASITOLÓGICO DE FEZES

Dos 149 pacientes avaliados, 34 apresentaram algum tipo de enteroparasitose sendo 27 pacientes do grupo EMA (-) (23,7%) e 7 pacientes do grupo EMA (+) (20%). Entretanto, 46 pacientes não realizaram o exame e 14 realizaram em apenas uma ou duas amostras de fezes. Dos 7 pacientes com parasitológico de fezes positivo do grupo com EMA (+), 4 apresentaram giardíase (Tabela 5).

4.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES EMA (+) CLASSIFICADOS DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA INTESTINAL (BIÓPSIA NORMAL X DC CONFIRMADA)

Não houve diferença significativa entre os grupos com biópsia normal e DC confirmada no que se refere ao sexo, à idade, à idade de início do DM 1, à duração do DM 1, ao tempo de aleitamento materno e à idade de introdução do glúten (Tabela 6).

**TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES EMA (+)
CLASSIFICADOS DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA INTESTINAL**

	DM 1 E EMA (+) (GRAU 0, I OU II) N=17	DM 1 E DC CONFIRMADA (GRAU III/IV) N=13	P
Sexo			
Masculino	07 (41,2%)	05 (38,5%)	p= 0,821
Feminino	10 (58,8%)	08 (61,5%)	
Idade*	12,3 ± 4,8 (13,5)	14,3 ± 4,6 (14,4)	p= 0,367
Idade Início DM 1 (anos)*	7,52 ± 3,7 (8,0)	6,56 ± 3,9 (6,0)	p= 0,571
Duração do DM 1 (anos)*	4,76 ± 4,5 (3,59)	7,72 ± 6,1 (5,04)	p= 0,201
Aleitamento Materno (meses)*	2,6 ± 2,4 (2,0)	2,7 ± 2,3 (2,0)	p= 0,714
Introdução do Glúten (meses)*	2,27 ± 2,4 (1,0)	2,08 ± 2,3 (1,0)	p= 0,849

* Média ± DP (Mediana)

4.6 SINAIS E SINTOMAS GASTRINTESTINAIS E DOENÇAS AUTO-IMUNES ASSOCIADAS

A Tabela 7 mostra as características clínicas apresentadas pelos pacientes com DC confirmada pela biópsia intestinal. Quatro pacientes com DM 1 (4/149) apresentaram tireoidite de Hashimoto, dos quais 2 pertencem ao grupo EMA (-) e 2 ao grupo EMA (+) (1 com biópsia normal e 1 com DC). Portanto, apenas 1 paciente tinha associação DM 1, DC e outra doença auto-imune.

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM DC CONFIRMADA

PACIENTE	IDADE (anos)	SEXO	IDADE DE INÍCIO DO DM.1 (anos)	DURAÇÃO DO DM 1(anos)	SINAIS/SINTOMAS GI	OUTRAS SINTOMAS/DOENÇAS
Nº 52	14,4	M	12,91	1,49	Ausentes	Ausentes
Nº 54	19,2	F	8,00	11,20	Ausentes	Hipotireoidismo
Nº 71	11,0	F	6,00	5,00	Diarréia Intermitente/ Dor Abdominal/ ↑ das evacuações	Ausentes
Nº 87	16,5	M	4,66	11,84	Ausentes	Crises Convulsivas
Nº 94	22,5	M	0,75	21,75	Ausentes	Ausentes
Nº 99	14,6	F	7,00	7,60	Distensão/ Dor/Constipação/ Fezes Fétidas	Cefaléia
Nº 101	13,7	F	4,00	9,70	Ausentes	Ausentes
Nº 102	16,2	M	12,83	3,37	Ausentes	Ausentes
Nº 112	5,8	F	3,00	2,80	Distensão Abdominal	Cefaléia
Nº 118	10,5	F	8,33	2,17	Ausentes	Ausentes
Nº 119	8,7	M	3,66	5,04	Ausentes	Cefaléia
Nº 125	19,2	F	3,00	16,20	Ausentes	Ausentes
Nº 148	13,3	F	11,10	2,20	Distensão/Flatulência Meteorismos	Cefaléia

4.7 COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO EMA (-) E DOENÇA CELÍACA CONFIRMADA

Os pacientes com DC apresentaram maior idade, menor tempo de aleitamento materno exclusivo, introdução do glúten mais precoce na dieta, maior tempo de duração do DM 1 e início de puberdade mais tardio, quando comparados ao grupo com anticorpo EMA (-) (Tabela 8).

TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES EMA (-) E DC CONFIRMADA

	DM 1 e EMA (-) (n=114)	DM 1 e DC confirmada (n=13)	Valor do p
Sexo			
Masculino	62 (54,4%)	05 (38,5%)	p= 0,425
Feminino	52 (45,6%)	08 (58,8%)	
Idade (anos)*	12,4 ± 3,8 (12,4)	14,3 ± 4,6 (14,4)	p< 0,0001
Idade de Início do DM 1 (anos)*	7,04 ± 3,4 (6,92)	6,56 ± 3,91 (6,0)	p= 0,164
Duração do DM 1 (anos)*	5,34 ± 3,8 (4,64)	7,72 ± 6,19 (5,04)	p<0,0001
Aleitamento Materno (meses)*	3,4 ± 2,1 (3,0)	2,7 ± 2,3 (2,0)	p<0,002
Introdução do Glúten (meses)*	3,03 ± 2,24 (3,0)	2,08 ± 2,35 (1,0)	p<0,0001
Início de Puberdade			
Masculino	11,7 ± 1,2 (n=35)	12,6 ± 0,5 (n=04)	p<0,0001
Feminino	10,9 ± 1,2 (n=39)	12,1 ± 2,9 (n=05)	

* Média ± DM (Mediana)

4.8 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Ao se avaliar a estatura, a média do escore z da estatura no grupo EMA (-) foi -0,573 e 14 pacientes (14/114) apresentaram escore z abaixo de -2. No grupo EMA (+), a média do escore z foi de -0,9 e 4 pacientes (4/35) estavam abaixo do -2 enquanto no grupo com DC a média do escore z foi -1,2 com 2 pacientes (2/13) abaixo do -2.

Quando comparado o escore z da estatura do paciente com o escore z da estatura-alvo (estatura corrigida) com o objetivo de se avaliar se o crescimento estava adequado ao potencial genético, observou-se que os pacientes EMA (+) apresentaram estatura mais comprometida que o grupo EMA (-) de forma significativa (Tabela 9). Da mesma forma, o grupo com DC apresentou maior tendência a ter comprometimento da estatura em relação ao seu potencial genético.

TABELA 9 - ESTATURA CORRIGIDA NOS 3 GRUPOS AVALIADOS

	DM 1 E EMA (-) N=111	DM 1 E EMA (+) N=35	DM 1 E DC CONFIRMADA N=13	P
Média ± DP	0,15 ± 0,22 *	- 0,38 ± 0,44 *	- 0,7 ± 0,96	*0.0032
	**		**	

**** não houve diferença significativa entre EMA (-) e DC confirmada**

4.9 COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES LABORATORIAIS DO GRUPO EMA (-), EMA (+) E DOENÇA CELÍACA CONFIRMADA

Uma porcentagem maior de pacientes com DC apresentaram níveis de VCM abaixo do limite normal quando comparados ao grupo EMA (-). O mesmo foi observado com relação à albumina sérica (Tabela 10).

Em relação à ferritina sérica, não houve diferença significativa entre dois grupos, porém a ferritina em valores absolutos foi menor no grupo EMA (+), quando comparada aos pacientes do grupo EMA (-) (Tabela 10).

TABELA 10 – ANÁLISE DOS VALORES LABORATORIAIS NOS PACIENTES EMA (-), EMA (+) E DC CONFIRMADA

	DM 1 E EMA (-) N=114	DM 1 E EMA (+) N=35	DM 1 E DC N=13	P
VCM Abaixo do Normal	0,5 (4,4%)*	05 (14,3%)	03 (23,1%)*	* p = 0,0351
Normal	109 (95,6%)	30 (85,7%)	10 (76,9%)	
Albumina Abaixo do Normal	01 (0,9%)*	02 (5,7%)	02 (15,4%)*	* p = 0,0257
Normal	108 (94,7%)	32 (91,4%)	10 (76,9%)	
Não realizado	05 (3,4%)	01 (2,9%)	01 (7,7%)	
Ferritina Abaixo do Normal	23 (20,2%)	10 (28,6%)	05 (38,5%)	NS
Normal	91 (79,8%)	25 (71,4%)	08 (61,5%)	
Ferritina (ng/ml)				
Média ± DP	60,52 ± 51,76	44,29 ± 32,16	34,13 ± 32,34	** p = 0,002
(Mediana)	(47,70)**	(44,70)**	(30,10)	

4.10 DOSAGEM DE IMUNOGLOBULINA A

A dosagem de IgA apresentou-se normal em todos pacientes EMA (-). No grupo com EMA (+), oito pacientes apresentaram níveis não detectáveis para os métodos. Destes, cinco foram fraco positivos (+/-) e três, positivos (+) para EMA. Cinco pacientes consentiram a biópsia (2 com histologia grau 0, 2 com histologia grau I e um paciente com histologia grau IV) (Tabela 11).

TABELA 11 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM IGA NÃO DETECTÁVEL SEGUNDO A HISTOLOGIA JEJUNAL

PACIENTE	ANTICORPO EMA	BIÓPSIA JEJUNAL
Número 10	(+/-)	Grau 0
Número 143	(+/-)	Não realizada
Número 68	(+/-)	Grau I
Número 54	(+/-)	Grau IV
Número 124	(+)	Grau I
Número 69	(+/-)	Grau 0
Número 21	(+)	Não realizada
Número 89	(+)	Não realizada
(+/-) = fracamente positivo; (+) = positivo		

4.11 FREQUÊNCIA E GRAVIDADE DAS HIPOGLICEMIAS

Não houve diferença significativa em relação à frequência ou à gravidade de hipoglicemias entre os pacientes diabéticos EMA (-) e EMA (+) com biópsia normal ou DC (Tabelas 12 e 13).

TABELA 12 - FREQUÊNCIA DAS HIPOGLICEMIAS NOS 3 GRUPOS: EMA (-), EMA (+) COM BIÓPSIA NORMAL E DC

FREQUÊNCIA DE HIPOGLICEMIA	PACIENTES EMA (-) (N=114)	PACIENTES EMA (+) E BIÓPSIA NORMAL (N=17)	PACIENTES COM DC CONFIRMADA (N=13)
Não	27 (23,7%)	03 (17,6%)	04 (30,8%)
Sim			
Diária	01 (0,9%)	01 (5,9%)	0
Semanal	18 (15,8%)	05 (29,4%)	02 (15,4%)
Mensal	38 (33,3%)	03 (11,8%)	03 (23%)
Esporádica	30 (26,3%)	05 (29,4%)	04 (30,8%)

TABELA 13 - GRAVIDADE DAS HIPOGLICEMIAS NOS 3 GRUPOS: EMA (-), EMA (+) COM BIÓPSIA NORMAL E DC

GRAVIDADE DA HIPOGLICEMIA	PACIENTES EMA (-) (N=114)	PACIENTES EMA (+) E BIÓPSIA NORMAL (N=17)	PACIENTES COM DC CONFIRMADA (N=13)
Assintomático	27 (23,7%)	03 (17,6%)	04 (30,8%)
Sintomático			
Grau 1	64 (56,1%)	09 (53%)	06 (46,1%)
Grau 2	09 (7,9%)	02 (11,8%)	01 (7,7%)
Grau 3	14 (12,3%)	03 (17,6%)	2 (15,4%)

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA E TESTE DE TRIAGEM COM ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO

Este estudo teve como principal objetivo estabelecer a prevalência de DC em pacientes com DM 1. Dos 149 pacientes avaliados, 24 casos foram EMA claramente positivo e 11 pacientes foram EMA fraco positivo pelo método utilizado. Destes 35 pacientes, 13 tiveram alterações histológicas compatíveis com DC revelando uma prevalência de 8,7 % para a DC ativa (IC 95% 5,1 a 12,4%).

A taxa de prevalência de DC em portadores de DM 1 é superior à taxa observada na população geral. Em estudo multicêntrico realizado por DE VITIS; GHIRLANDA, GASBARRINI (1996, p. 56) a prevalência de DC em diversos centros da Itália e França variou de 1,7 a 10%. Na Suécia, a taxa de prevalência relatada em crianças portadoras de DM tipo 1 é de 4,6 % (SIGURS, JOHANSSON, ELFSTRAND et al, 1993, p. 748). Em trabalho publicado em 1996, a prevalência de DC entre pacientes com DM 1 foi de 16,4% no oeste da Argélia e foi a maior relatada até o presente momento (BOUDRAA et al, 1996, p. 58).

A DC tende a se manifestar em portadores de DM com diagnóstico recente. SAUKKONEN et al (1996, p. 464) avaliaram 776 crianças com diagnóstico recente de DM 1 durante um período de 2 a 3 anos e verificaram uma prevalência de DC de 2,4%. Cerca de 94% dos pacientes com DC apresentaram positividade para o locus HLA DR DQB1*0201, e 78% para o HLA DR3.

No Brasil, um estudo utilizando como triagem o AGA em 97 crianças diabéticas acompanhadas na Escola Paulista de Medicina demonstrou uma prevalência de DC de 6,52% (KURAMOCHI et al, 1995, p. 25).

Não há muitos estudos sobre a prevalência de DC na população geral na América Latina, ou mais especificamente no Brasil. GANDOLFI et al (2000, p. 689) reportaram a prevalência de DC entre doadores de sangue em Brasília, e a taxa observada foi de 1/681 (1,47/1000). GOMEZ et al (2001, p. 2700) relataram uma prevalência de 1:167 ao avaliarem 2000 indivíduos adultos na região de La Plata, Argentina. Em grupos europeus a taxa é variável com 2,70/1000 na Finlândia (COLLIN et al, 1997, p. 1129), 3,28/1000 na Itália (CATASSI et al, 1994, p. 200) e 3,70/1000 na Suécia (GRODZINSKY; FRANZEN; HED, 1992, p. 66).

Assim, a prevalência de DC ativa de 8,7% encontrada neste grupo de diabéticos é elevada, inclusive para os padrões europeus.

A triagem por meio dos anticorpos EMA foi utilizada neste grupo de diabéticos a fim de selecionar os pacientes para realização de biópsia jejunal. Os anticorpos EMA são bons marcadores tanto para DC sintomática quanto assintomática (ROSSI et al, 1988, p. 858) e são superiores na sensibilidade e especificidade do que outros marcadores como AGA e ARA (FERREIRA et al, 1992, p. 1633) (VOLTA et al, 1991, p. 752) sendo utilizados em testes de triagem para DC em diabéticos (ACERINI et al, 1998, p. 38) (CARLSSON et al, 1999, p. 1248) (SCHOBER et al, 2000, p. 391).

No presente estudo, 23,4% dos pacientes apresentaram teste positivo para EMA da classe IgA (35/149), o que sugere uma alta prevalência de DC assintomática (“silenciosa” ou latente) ou sintomática. Entretanto, no grupo avaliado, testes fracamente positivos (EMA +/-) também foram considerados por se tratar de uma população com maior risco para desenvolver DC. Rotineiramente, os testes fraco positivos não são indicativos de biópsia intestinal por terem pouca especificidade com a mucosa plana encontrada nos celíacos. Dos 35 pacientes positivos para EMA, 11 foram fraco positivos, o que explica, em parte, as biópsias com avaliação histológica normal. No entanto, mesmo entre os pacientes com EMA fracamente positivo, dois apresentaram atrofia total de mucosa intestinal. Um *screening* realizado em 192

crianças portadoras de desordens gastrintestinais detectou 17 com IgA-EMA positivo (8 forte positivos, 8 positivos e 5 fraco positivos). Das 192 crianças, 132 fizeram a biópsia intestinal e o EMA-IgA positivo foi encontrada em todas as crianças com atrofia total das vilosidades. Entretanto, assim como no presente estudo, 3 crianças com EMA positivo e 4 com EMA fraco positivo apresentaram histologia intestinal normal, enfatizando que a biópsia intestinal é essencial para a confirmação diagnóstica de DC (CHAN et al, 1994, 316). Ao avaliar parentes de primeiro grau de portadores de DC, KOTZE et al (2001, p. 94) também revelaram uma alta prevalência de anticorpos EMA (18 em 115 familiares). Entretanto, dos 7 familiares que consentiram a biópsia, apenas 1 apresentou padrão histológico com atrofia total de mucosas, com 6 indivíduos com arquitetura vilositária normal.

Neste estudo, dos 24 pacientes com EMA graduados de positivo a muito forte positivo (EMA + a +++), 11 apresentaram DC confirmada. Quatro pacientes não realizaram a biópsia. Excluindo-se estes 4 pacientes, cerca de 50% dos EMA-IgA positivo a muito forte positivo apresentaram atrofia total de mucosa (11/20).

ROSSI, ALBINI e KUMAR (1993, p. 262) avaliando 211 portadores de DM 1 através do EMA-IgA, encontraram 10 positivos para o anticorpo. Destes, 3 com confirmação histológica de DC. Outros autores também têm descrito pacientes com histologia intestinal normal entre portadores de EMA-IgA. Em estudo realizado em 101 adultos com DM 1, 8 pacientes foram positivos e destes, 3 apresentaram análise histológica normal (CRONIN et al, 1997, p. 2210). Mais recentemente, 403 crianças e adolescentes diabéticos foram triados para DC por meio de EMA-IgA e AGA-IgA. Dos 12 positivos para EMA-IgA, 5 apresentaram atrofia total e 1 atrofia parcial de mucosa confirmando DC ativa. No entanto, outros 6 pacientes apresentaram histologia grau I ou 0 (SCHOBER et al, 2000, p. 391).

É importante ressaltar que os pacientes com EMA positivo e histologia normal devem ser considerados portadores de DC latente ou potencial, uma vez que os anticorpos EMA são os melhores preditores de progressão para atrofia das vilosidades.

Na DC latente os pacientes são geralmente oligossintomáticos, exibem positividade dos anticorpos EMA e podem não apresentar número aumentado de LIE. São pacientes com biópsia normal enquanto em dieta regular e que, subseqüentemente, apresentam danos à mucosa intestinal, que melhoram com dieta sem glúten (TRONCONE et al, 1996, p. 10).

O termo DC potencial proposto por FERGUSON, ARRANZ e O'MAHONY (1993, p. 150) deve ser aplicado a indivíduos que não tem nem nunca tiveram biópsia jejunal consistente com DC ativa, mas apresentam anormalidades imunológicas encontradas em doentes celíacos. Estas anormalidades incluem contagem aumentada de LIE, aumento da expressão dos receptores gama/delta nas células T intra-epiteliais, permeabilidade jejunal anormal e altas concentrações de IgA e IgM intestinais (*celiaco-like*). Apesar da não realização da contagem de LIE ou imunohistoquímica destes linfócitos neste grupo específico de pacientes, estes devem ser seguidos regularmente como doentes celíacos potenciais.

O exame parasitológico de fezes demonstrou alta taxa de enteroparasitose tanto no grupo EMA (-) (23,6%) quanto no EMA (+) (20%). A Giardíase ocorreu em 3 pacientes com anticorpo EMA (+) e atrofia total das vilosidades. Embora o tratamento tenha sido instituído antes da realização da biópsia intestinal, não temos o exame de controle para saber se houve desaparecimento do parasita. Estudo realizado em 1988 relacionando os resultados do EMA com DC sintomática e assintomática descreve um paciente com infestação por *Giardia lamblia* inicialmente EMA positivo que se tornou negativo após tratamento para giardíase (ROSSI et al, 1988, p. 858). Nos casos de giardíase a mucosa intestinal pode revelar parasitas aderentes às células epiteliais e o número e aparência das vilosidades, na maior parte das vezes, encontra-se normal, embora haja infiltrado inflamatório na lâmina própria (BARBIERI et al, 1970, p. 466). No entanto, giardíase, enteropatias tropicais e sensibilidades alimentares podem eventualmente causar as mesmas lesões histopatológicas da DC (SCHENK; KLIPSTEIN, 1972, p. 1108).

Com o surgimento dos testes de *screening* para DC, baseados primariamente na dosagem de anticorpos da classe IgA (AGA, ARA ou EMA), a deficiência isolada de IgA passou a ter importância a fim de se evitar resultados falso-negativos nos programas de triagem. Avaliando a presença de anticorpos AGA e EMA na detecção de DC, BÜRGIN-WOLFF et al (1991, p. 941) encontraram 306 pacientes positivos para EMA em 340 portadores de DC não tratada. Um paciente era portador de deficiência seletiva de IgA e foi negativo tanto para o IgA AGA quanto para o IgA-EMA. Em um *screening* por meio de IgA e IgG EMA realizado em 427 crianças na pré-escola, 6 portadoras de DC na forma silenciosa foram descritas (1:85), das quais duas eram deficientes de IgA e negativas para IgA EMA e AGA, mas com IgG-EMA positivo e avaliação histológica compatível com DC (KORPONAY-SZABÓ et al, 1999, p. 26). Assim sendo, em virtude da possibilidade de falso-negativos, sugere-se que a dosagem de IgA sérica total seja realizada. Neste caso, a dosagem de anticorpo da classe IgG (AGA ou EMA) poderia indicar possíveis candidatos à realização de biópsia intestinal.

Recentemente, no entanto, LOCK e UNSWORTH (1999, p. 81) avaliaram 482 pacientes com suspeita de DC (109 crianças) por meio do EMA-IgA e encontraram apenas 7 casos com deficiência de IgA. Destes, 4 apresentaram análise histológica intestinal normal e 3 não realizaram a biópsia sugerindo que a identificação dos pacientes com deficiência isolada de IgA nem sempre contribui para o diagnóstico de DC. A biópsia em pacientes com deficiência seletiva de IgA deve ser indicada apenas nos casos em que há presença de altos níveis de IgG- EMA ou AGA.

Com o objetivo de afastar possíveis casos de deficiência de IgA e testes EMA falso-negativos, realizou-se a dosagem de IgA total pelos métodos quantitativos (turbidimetria e imunodifusão radial em placa de baixa concentração para IgA). Tais amostras foram coletadas simultaneamente àquelas enviadas para mensuração do EMA-IgA.

A deficiência seletiva de IgA foi definida como níveis de IgA sérica total menor do que 5 mg/dL ou 0,5 g/L, e dosagens de IgG e IgM séricas normais (HONG; AMMANN, 1989, p. 329). Sabe-se que, no Brasil, a prevalência de deficiência isolada de IgA é de 1:965 (CARNEIRO-SAMPAIO et al, 1989, p. 213).

Surpreendentemente, encontraram-se 8 pacientes com níveis muito baixos de IgA total, porém todos foram positivos para o EMA-IgA (5 fracamente positivos e 3 positivos). É possível que se trate de 8 falso-positivos para o anticorpo IgA- EMA. Entretanto, acredita-se, por serem métodos diferentes (a dosagem de EMA-IgA é método qualitativo e não quantitativo), que seria possível em pacientes com níveis muito baixos de IgA se detectar a presença deste anticorpo por meio de imunofluorescência indireta. Isto porque o padrão de leitura por microscópio de fluorescência é bastante característico, demonstrando uma rede de linhas finas e irregulares ao redor do sarcolema das miofibrilas da musculatura lisa (KÁRPÁTI et al, 1992, p. 191). Em screening realizado em 383 adultos com DC e DM 1 usando o anticorpo EMA, um paciente com níveis baixos de IgA (0,64g/L) apresentou positividade para o anticorpo e confirmou DC por meio de biópsia jejunal (SATEGNA-GUIDETTI et al, 1994, p. 1633).

Outra possibilidade seria a reação cruzada com outros anticorpos, inclusive da classe IgG. Infelizmente não se teve a oportunidade de dosar IgG-EMA nestas crianças. Recentemente, um grupo da Itália descreveu crianças portadoras de DC que apresentam níveis normais de IgA e que são EMA-IgA negativas, porém EMA-IgG positivas (PICARELLI et al, 2000, p. 590).

Os 8 portadores de deficiência de IgA pelos métodos empregados foram convocados à realização de biópsia intestinal. Destes, um confirmou DC com atrofia total das vilosidades, 4 apresentaram avaliação histológica grau 0 ou I e 3 não consentiram a biópsia.

Finalmente, existe a possibilidade de que a dosagem de IgA não tenha sido condizente com deficiência de IgA, uma vez que os limites de detecção para o método são de 0,84-13,3mg/dl (LC-Partigen ®-IgA – BEHRING). Considerando tais valores como não detectáveis, a prevalência de deficiência isolada de IgA neste grupo de diabéticos é de aproximadamente 53:1000 (cálculo extrapolado a partir dos resultados nestes 149 diabéticos), portanto 50 vezes superior ao encontrado na população brasileira, estimada em 1: 965 (CARNEIRO-SAMPAIO et al, 1989, p. 213). Um estudo em 403 crianças diabéticas na Áustria referiu apenas 2 portadores de deficiência isolada de IgA e ambos com análise histológica normal para DC (SCHOBER et al, 2000, p. 391).

No presente estudo, é possível os pacientes com níveis não detectáveis de IgA sejam predispostos a doenças de caráter imunológico. O seguimento dos pacientes em que a avaliação histológica foi normal é de fundamental importância para esclarecimento e confirmação diagnóstica futura de DC.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 E DOENÇA CELÍACA

Sexo: Não houve diferença em relação ao sexo ao se comparar o grupo de celíacos e não celíacos com DM 1. No entanto, entre os portadores de DC, houve uma maior frequência do sexo feminino, com 58,8%, que masculino, 38,5%. Outros estudos sobre a prevalência de DC em diabéticos demonstram grande variação em relação ao sexo. GADD et al. encontraram 4 portadores de DC em 180 diabéticos, dos quais 3 eram do sexo masculino (GADD et al, 1992, p. 256). Ainda, SIGURS et al (1993, p. 748) avaliaram 436 crianças diabéticas das quais 15 com diagnóstico de DC. Destas, 8 eram do sexo masculino e 7 do feminino.

Idade e duração do DM 1: Os portadores de DC apresentaram idade e duração do DM 1 maiores quando comparados ao grupo sem DC, embora afirmações

relacionadas a esta observação sejam difíceis por não se tratar de estudo prospectivo. Sabe-se que a DC ocorre mais comumente após a manifestação do DM 1. Estes indivíduos podem ter a doença latente ativada paralelamente à imunidade contra as células da ilhota durante o desenvolvimento do DM 1. A ativação não específica do sistema imunológico contra diversas proteínas alimentares tem sido postulada em pacientes com DM 1, o que pode explicar porque portadores de DC inicialmente negativos em testes de triagem desenvolvem posteriormente a doença. Estudo prospectivo realizado por SAUKKONEN et al (1996, p. 464) demonstrou que metade dos pacientes com DM 1 apresentava DC já no início do DM 1. Os outros 50% portadores de DC desenvolveram a doença após alguns anos do início do DM 1.

Neste estudo, apenas um paciente com DC confirmada apresentava menos de 2 anos de duração de DM 1 (1/13). Pacientes com DC após o início do DM tendem a apresentar a doença numa idade superior e a ter menos sintomas típicos da DC (LORINI et al, 1996, p. 101).

Idade de início do DM 1: Não houve diferença em relação à idade de início do diabetes nos dois grupos (DC × EMA -), embora alguns trabalhos tenham demonstrado idade de início do DM 1 menor para o grupo de celíacos, quando comparados com não celíacos (KOLETZKO et al, 1998, p. 113) (DABADIE et al, 1966, p. 147) (SCHOBER, BITTMANN et al, 2000, p. 391).

Introdução do glúten na dieta: Pacientes com DM 1 e DC tiveram introdução do glúten na dieta mais precocemente que o grupo EMA (-), bem como menor tempo de aleitamento materno exclusivo. Este dado também foi observado ao comparar-se o grupo EMA (+) com o grupo EMA (-). Fatores ambientais, como a introdução precoce do glúten na dieta, têm sido apontados como agentes causadores na precocidade dos sintomas em indivíduos geneticamente suscetíveis (CHALLACOMBE¹⁹, apud GRECO et al, 1985, p. 52).

¹⁹ CHALLACOMBE, D.N.; MECROW, I.K.; ELLIOTT, K.; CLARKE, F.J.; WHEELER, E.E.. Changing infant feeding practices and declining incidence of celiac disease in West Somerset. *Arch Dis Child*, London, v. 77, p. 206-209, 1997.

A mudança de hábitos alimentares em algumas regiões têm sido associada com uma menor incidência de DC. Estudo realizado por CHALLACOMBE et al (1997, p. 206) na região de West Somerset, Inglaterra, demonstra que houve declínio na incidência de DC entre os anos de 71 e 92 devido às mudanças nos hábitos alimentares após 1974, quando houve incentivo ao aleitamento materno e desestímulo à introdução de alimentos com glúten antes dos 4 meses de vida. Verificou-se que a introdução do glúten passou de 3 meses para 5,5 meses e foi acompanhada por mudanças na idade de apresentação da doença de 13 para 21 meses. Um estudo que comparou a quantidade média de glúten em crianças aos 12 meses de idade em três diferentes países: Estônia, Finlândia e Suécia, verificou que a menor ingestão do cereal está associada com menor taxa de incidência de DC por 1000 nascidos vivos (0,32; 0,55 e 2,9; respectivamente) (MITT; UIBO, 1998, p. 85).

GRECO et al (1985, p. 52) sugerem que o aleitamento materno, como fator isolado, possa atrasar o início dos sintomas da DC e inclusive ter um efeito protetor em parentes de portadores de DC. No entanto, na Suécia demonstrou-se que um aumento no conteúdo de glúten das fórmulas infantis associou-se diretamente com o aumento na incidência de DC e este fato ocorreu apesar do aumento no tempo de aleitamento materno (CAVELL et al, 1992, p. 589). Portanto, é provável que o papel protetor do aleitamento materno esteja mais relacionado com o retardo na introdução de alimentos contendo glúten.

Puberdade: Os pacientes com DM 1 e DC tiveram a puberdade atrasada em relação ao grupo com EMA (-). Este achado está de acordo com muitos estudos em que o atraso puberal é descrito como uma das manifestações de DC (MICHALSKI; MCCOMBS, 1994, p. 204). VISAKORPI e MÄKI (1994, p. 10) relatam que o atraso puberal pode ser um dos fatores que sugerem DC indicando a realização de teste de triagem nestas crianças. O atraso de puberdade também pode ser o principal sintoma

indicativo de biópsia intestinal em cerca de 1% dos casos de DC silenciosa (BOTTARO et al, 1999, p. 691).

Em crianças com DM 1 e DC, o atraso puberal pode ser observado. MÄKI et al (1984, p. 739), ao relatarem uma prevalência maior de DC em portadores de DM 1, descrevem o atraso de puberdade como único sintoma de 2 crianças com DC.

Sintomas/sinais gastrointestinais: Ao se comparar o grupo com DC e o grupo EMA (-), não houve diferença no que se refere aos sintomas/sinais gastrintestinais. Apenas 4 dos 13 portadores de DC apresentaram algum sinal/sintoma sugestivo de DC (diarréia intermitente, dor abdominal, aumento das evacuações, fezes fétidas, distensão abdominal ou flatulência) e 9 foram assintomáticos. Dos 4 pacientes sintomáticos, 2 apresentaram enteroparasitose associada (paciente 71 com enterobíase e queixa de diarréia, dor abdominal e aumento das evacuações; e paciente 112 com giardíase e queixa de distensão abdominal). Em *screening* realizado em 13.500 adultos, encontraram-se 18 portadores de DC e destes, apenas 1 paciente apresentava queixas GI (COLLIN et al, 1990, p. 245). Outros autores descrevem um aumento na ocorrência de casos subclínicos da doença (CORAZZA et al, 1993, p. 16).

Em diabéticos em que a DC é diagnosticada mediante programas de triagem a doença é pouco sintomática. Em 167 crianças e adolescentes com DM 1, ACERINI et al (1998, p. 38) encontraram 8 pacientes com DC confirmada dos quais apenas 1 apresentava sintomas clássicos de DC. Outro grupo avaliou 172 crianças com DM 1 encontrando 6 portadores de DC e nenhuma apresentou sintomas GI típicos (LORINI et al, 1996, p. 101). Na maioria das vezes os achados GI são relatados após o diagnóstico de DC, sendo negados durante a avaliação inicial (SIGURS et al, 1993, p. 748).

Doenças associadas: Um aumento na frequência de anormalidades de tireóide (hipertireoidismo ou hipotireoidismo) tem sido relatado em portadores de DC com prevalências que variam de 1,8 a 10,8% em diversos estudos (COLLIN; MÄKI, 1994,

p. 769) em portadores de DM 1 (PRESOTTO; BETTERLE, 1997, p. 455). Registrou-se a presença de 1 paciente com DM 1 e DC e que simultaneamente apresenta doença da tireóide confirmada (hipotireoidismo). CRONIN et al (1997, p. 2210) encontraram 1 portador de doença de Graves dentre 5 adultos portadores de DC e DM 1. Em crianças, SIGURS et al (1993, p. 748) relataram 1 portador hipertireoidismo dentre 15 pacientes com DC e DM 1 de um total de 436 diabéticos.

Índices hematimétricos a albumina: Os pacientes com DM 1 e DC apresentaram VCM e albumina sérica abaixo do normal, quando comparados com o grupo sem DC. Os níveis de ferritina sérica foram menores ao se comparar o grupo EMA (+) com o EMA (-) e houve uma tendência de estes níveis serem mais baixos nos celíacos do que nos portadores de DM 1 sem DC associada.

Na DC, a anemia é comumente causada pela diminuição de absorção de ferro e ácido fólico pelo intestino proximal. A diminuição na absorção de ferro é encontrada em 30 a 83 % dos celíacos e pode ser o único sinal da doença em 12 a 20% dos pacientes (GLIKBERG; ELIAKIM, 1995, p. 89). Em uma análise de 1 026 casos consecutivos de DC silenciosa, BOTTARO et al (1999, p. 691) descreveram a anemia ferropriva como principal sintoma tanto nos adultos quanto nas crianças. Em 6 crianças com DM 1 e DC triadas a partir de 172 diabéticos, 5 apresentaram anemia ferropriva (LORINI et al, 1996, p. 101). Outros autores também têm relatado a presença de anemia em crianças e adolescentes diabéticas com DC (SIGURS et al, 1993, p. 748) (KOLETZKO et al, 1988, p. 113) (ACERINI et al, 1998, p. 38).

Neste estudo, 5 pacientes com DC (5/13) apresentaram níveis de ferritina sérica abaixo do normal e 3 (3/13) tiveram VCM abaixo do normal sugerindo diminuição de absorção intestinal de ferro, embora outras causas de anemia ferropriva não possam ser afastadas como a carência nutricional e enteroparasitose.

Considerando os níveis de albumina sérica, 2 pacientes (2/13) apresentaram níveis abaixo do normal. A hipoalbuminemia pode ser descrita em alguns portadores

de DC. WALSH et al (1978, p. 89) descreveram 14 adultos portadores de DC e DM 1 e destes 7 tiveram níveis subnormais de albumina sérica.

Complicações: A importância em se diagnosticar os casos de DC em portadores de DM 1 mediante programas de triagem reside no fato de grande parte de estes pacientes ser assintomática ou apresentar queixas sistêmicas não relacionadas com a DC. O próprio controle do DM 1 pode ser prejudicado com a DC, embora existam poucos trabalhos longitudinais até o momento e os resultados sejam controversos.

Em 1987, CACCIARI et al (1987, p. 671) descreveram 5 crianças com DC e DM 1 de um total de 146 diabéticos. Destas, 3 iniciaram dieta sem glúten e após 2-4 meses não houve diferença significativa em relação ao controle do DM 1.

ACERINI et al (1998, p. 38) avaliaram 167 crianças diabéticas por meio do EMA-IgA e encontraram 8 celíacos. Destes, 7 pacientes foram seguidos por um período mínimo de 1 ano com dieta isenta de glúten e houve aumento no ganho de peso. Ocorreu melhora absoluta dos sintomas no único paciente sintomático. Houve uma tendência de melhora nos valores médios de HbA1c, mas sem significância estatística. Nenhuma mudança em relação às necessidades de insulina ou índices hematológicos foi observada após dois anos de tratamento. SAVILAHTI et al (1986, p. 690) também encontraram níveis de HbA1c e requerimento de insulina variáveis nos pacientes com DC e DM 1 antes e após a retirada do glúten, embora o tempo de seguimento tenha sido curto e a adesão à dieta não tenha sido regular. Outros autores, todavia, relatam melhora no controle do DM 1 após a instituição de dieta isenta de glúten em portadores de DC, desde que haja aderência à mesma (SMITH et al, 2000, p. 199).

A DC deve ser investigada como uma possibilidade clínica em crianças com DM 1 com afastamento na curva de crescimento e com aumento na frequência de reações hipoglicêmicas.

A hipoglicemia sintomática é um problema comum no tratamento dos pacientes com DM 1. WALSH et al (1978, p. 89) descrevem 6 adultos diabéticos com DC cujos episódios de hipoglicemia eram graves e que apresentaram melhora significativa após instituição de dieta sem glúten. Ainda, SHANAHAN et al (1982, p. 329), ao estudarem 24 portadores de DM 1 e DC, relataram redução na frequência de hipoglicemias em 9 de 14 portadores de DC submetidos à dieta sem glúten. Em crianças diabéticas evidencia-se uma melhora dos episódios hipoglicêmicos após a instituição de dieta isenta de glúten em portadores de DC (SMITH et al, 2000, p. 199).

A maioria dos trabalhos, entretanto, relata casos isolados, sem grupo controle e sem seguimento longitudinal por tempo adequado. Recente estudo feito em crianças e adolescentes com DM 1 e DC, 18 crianças portadoras de DC foram pareadas por sexo, idade e tempo de doença e acompanhadas por 6 meses antes e após o diagnóstico de DC demonstrando que o grupo de celíacos apresenta mais episódios hipoglicêmicos que os controles antes do tratamento (MOHN et al, 2001, p. 37).

Neste estudo, os pacientes portadores de DC e DM 1 não apresentaram diferença significativa em relação à frequência ou gravidade das hipoglicemias, quando comparados com o grupo de não celíacos.

Com relação à estatura destas crianças, não surpreende o fato de o grupo EMA (+) estar abaixo da estatura-alvo de forma significativa. Ao se analisar o grupo com DC confirmada, há uma tendência de estes pacientes estarem abaixo do alvo, embora de forma não significativa, provavelmente por se tratar de um número menor de pacientes. Ao se observar a proporção de pacientes que estão abaixo da EA, o grupo de celíacos tem cerca de 77% de pacientes abaixo da EA contra apenas 38% dos não celíacos, sugerindo deficiência de crescimento associada à presença de DC nestas crianças com DM 1.

A DC pode ser a causa de baixa estatura tanto nas formas clássica como na subclínica, e o diagnóstico precoce com a instituição do tratamento adequado promove

a recuperação do crescimento. Em 168 crianças com baixa estatura, KNUDTZON et al (1991, p. 190) encontraram 5 portadores de DC e um paciente apresentava DM 1 associado. Outros autores têm relatado portadores de DC em crianças com baixa estatura assintomáticas (ROSSI; ALBINI, KUMAR, 1993, p. 262).

Em diabéticos, o retardo no crescimento está relacionado com o controle metabólico, mas pode também ser pela presença de outras doenças. VANELLI et al (1992, p. 65) avaliaram o crescimento de 204 crianças com DM 1 e verificaram que o crescimento em pré-púberes foi normal havendo necessidade de cerca de dois anos de mau controle para afetar o crescimento linear destas crianças. Neste mesmo estudo, uma criança portadora de DM e DC recusou a dieta sem glúten e teve a estatura final muito abaixo que o alvo genético.

Outros também descrevem diminuição na velocidade de crescimento em crianças diabéticas com DC (LORINI et al, 1996, p. 101) (KOLETZKO et al, 1988, p. 113). Entretanto, há autores que não observaram baixa estatura nem melhora dos parâmetros de altura em portadores de DM 1 e DC após a introdução de dieta sem glúten (ACERINI et al, 1998, 38).

Os casos clinicamente manifestos da DC não trazem dúvida em relação ao tratamento com dieta isenta de glúten. Entretanto, o tratamento de indivíduos assintomáticos pode ser de difícil aceitação por parte do paciente, principalmente em se tratando de portadores de DM 1.

As complicações malignas (HOLMES et al, 1989, p. 333) e não malignas (HOLMES, 1996, p. 68) relacionadas à DC podem ser prevenidas com a instituição da dieta isenta de glúten. A osteoporose pode ocorrer em crianças e adolescentes com DC e a dieta sem glúten melhora a mineralização óssea (MORA et al, 1993, p. 224) (KALAYCI et al, 2001, p. E89).

Recentemente foram descritos 4 casos de portadores de DM 1 em que a DC e linfoma foram diagnosticados simultaneamente (O'CONNOR et al, 1999, p. 614).

Como o risco relativo de linfoma reduz com dieta sem glúten (HOLMES et al, 1989, p. 333), um alto nível de suspeita para DC deve existir em portadores de DM 1 e os programas de triagem são essenciais uma vez que a maior parte destes pacientes é assintomática.

Embora alguns autores não tenham encontrado melhora no controle do DM 1 após a instituição da dieta sem glúten (WESTMAN et al, 1999, p. 433), outros referem melhora em relação aos episódios de hipoglicemia (MOHN et al, 2001, p. 37), melhora no controle metabólico e na prevenção da baixa estatura e atraso puberal (LORINI et al, 1996, p. 101).

Estudos longitudinais com grupo controle são necessários. No entanto, a possibilidade de se prevenir doenças malignas nos casos assintomáticos é suficiente para se acreditar que programas de triagem em portadores de DM 1 devem ser implantados a fim de se identificar casos de DC latente e/ou potencial (ANEXO 10).

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

1) A prevalência de DC confirmada por meio de biópsia intestinal em crianças portadoras de DM 1 nesta instituição foi de 8,7 %, superior à encontrada em estudo feito na população brasileira e comparável às maiores prevalências em pacientes com DM 1.

2) A maioria dos pacientes com DC não apresentou sintomas gastrintestinais sugestivos da doença.

3) Os pacientes com DM 1 e DC associada tiveram menor tempo de aleitamento materno exclusivo e introdução de glúten mais precoce na dieta, sugerindo que estes podem ser fatores de risco para o desenvolvimento da DC em indivíduos geneticamente predispostos.

4) Portadores de DC e DM 1 apresentaram níveis mais baixos de VCM e albumina sérica, bem como uma tendência a ter valores mais baixos de ferritina sérica, de forma que hipoalbuminemia e anemia ferropriva podem ser os únicos achados sugestivos de DC em portadores de DM 1.

5) Portadores de deficiência de IgA foram convocados para realização de biópsia jejunal e apenas um apresentou alteração histológica.

6) Não houve diferença na frequência ou gravidade dos episódios de hipoglicemia entre o grupo de celíacos e não celíacos.

7) Pacientes com DM 1 e EMA (+) apresentaram maior comprometimento da estatura quando comparados ao grupo EMA (-).

SUGESTÕES

7 SUGESTÕES

1) Todos os pacientes com IgA-EMA claramente positivo e biópsia normal devem ser considerados casos de DC latente ou potencial e, portanto, ser seguidos clinicamente e com biópsia jejunal. Casos em que o IgA-EMA é fraco positivo devem ser acompanhados mediante dosagem seriada de IgA-EMA.

2) Em virtude da alta prevalência de DC neste grupo de diabéticos, sugere-se que o programa de *screening* com dosagem de EMA seja instituído como rotina de seguimento em portadores de DM 1 (ANEXO 10).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACERINI, C.L.; AHMED, M.L.; ROSS, K.M.; SULLIVAN, P.B.; BIRD, G.; DUNGER, D.B.. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. **Diabet Med**, Chichester, v. 15, n. 1, p. 38-44, 1998.

ACHKAR, E.; CAREY, W.D.; PETRAS, R.; SIVAK, M.V.; REVTA, R.. Comparison os suction capsule and endoscopic biopsy of small bowel mucosa. **Gastrointest Endosc**, Baltimore, v. 32, n. 4, p. 278-281, 1986.

ANDERSON, C.M.; GRACEY, M.; BURKE, V.. Coeliac disease. Some controversial aspects. **Arch Dis Child**, London, v.47, p. 292, 1972.

ARRANZ, E.; FERGUSON, A.. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 104, n.5, p. 1263-1272, 1993.

BAO, F.; YU, L.; BABU, S.; WANG, T.; HOFFENBERG, E.J.; REWERS, M.; EISENBARTH, G.S.. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type I diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. **J Autoimmun**, London, v. 13, n. 1, p. 143-148, 1999.

BARBIERI, D.; DE BRITO, T.; HOSHINO, S.; NASCIMENTO Fº, ºB.; CAMPOS, J.V.M.; QUARENTEI, G.; MARCONDES, E.. Giardiasis in childhood, **Arch Dis Child**, London, v. 45, p. 466-472, 1970.

BITAR, J.G.; SALEM, A.A.; NASR, A.T.. Celiac disease from the middle east. **J Med Liban**, Beirut, v. 23, p. 423, 1970.

BODE, S.; GUDMAND-HØYER, E.. Evaluation of gliadin antibody test for diagnosing celiac disease. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 29, p. 148-152, 1994.

BODÉ, S.; WEILE, B.; KRASILNIKOFF, P. A.; GUDMAND-HØYER, E.. The diagnostic value of gliadin antibody test in celiac disease in children: A prospective study. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 17, p. 260-264, 1993.

BOTTARO, G.; CATALDO, F.; ROTOLO, N.; SPINA, M.; CORAZZA, G.R.. The clinical pattern of subclinical/silente celiac disease: an analices on 1026 coscutive cases. **Am J Gastroenterol**, New York, v. 94, n. 3, p. 691-696, 1999.

BOUDRAA, G.; HACHELAF, W.; BENBOUABDELLAH, M.; BELKADI, M.; BENMANSOUR, F. Z.; TOUHAMI, M.. Prevalence of celiac disease in diabetic children and their first-degree relative in West Algeria: screening with serological markers. **Acta Paediatr (Stockholm)**, 412, p. 58-69, 1996. Suplemento.

BRANSKI, D.; FABER, J.; SHINER, M.. A comparison of small-intestinal mucosal biopsies in children obtained by blind suction capsule with those obtained by endoscopy. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 22, n. 2, 194-196, 1996.

BÜRGIN-WOLFF, A.; GAZE, H.; HADZISELIMOVIC, F.; HUBER, H.; LENTZE, M.J.; NUSSLÉ, D.. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for celiac disease. **Arch Dis Child**, London, v.66, p. 941-947, 1991.

CACCIARI, E.; SALARDI, S.; VOLTA, U.; BIASCO, G.; PARTESOTTI, S.; MANTOVANI, W.; CICOGNANI, A.; TONIOLI, S.; TASSONI, P.; PIRAZZOLI, P.; BIANCHI, F.B.; PISI, E.. Prevalence and characteristics of celiac disease in type I diabetes mellitus. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v. 76, p. 671-672, 1987.

CARLSSON, A.K.; AKELSSON, I.E.; BORULF, S.K.; BREDBERG, A.C.; LINDBERG, B.A.; SJOBERG, K.G.; IVARSSON, S.A.. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. **Pediatrics**, Evanston, v. 103, n. 6, pt. 1, p. 1248-1252, 1999.

CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S.; CARBONARE, S.B.; ROZENTRAUBE, R.B.; DE ARAÚJO, M.V.; RIBEIRO, M.A.; PORTO, M.H.O.. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and health pregnant women. **Allergol Immunopathol**, Madrid, v. 17, p. 213-216, 1989.

CATALDO, F.; LIO, D.; MARINO, V.; PICARELLI, A.; VENTURA, A.; CORAZZA, G.R.. IgG (1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency. **Gut**, London, v. 47, n. 3, p. 366-369, 2000.

CATASSI, C.; RÄTSCH, I-M.; FABIANI, E.; ROSSINI, M.; BORDICCHIA, F.; CANDELA, F.; COPPA, G.V.; GIORGI, P.L.. Celiac disease in the year 2000: exploring the iceberg. **Lancet**, London, v. 343, p. 200p203, 1994.

CAVELL, B.; STENHAMMAR, L.; ASCHER, H.; DANIELSSON, A.; LINDBERG, T.; LINDQUIST, B.. Increasing incidence of childhood celiac disease in Sweden. Results of a national study. **Acta Paediatr (Stockholm)**, v. 81, p. 589-592, 1992.

CHALLACOMBE, D.N.; MECROW, I.K.; ELLIOTT, K.; CLARKE, F.J.; WHEELER, E.E.. Changing infant feeding practices and declining incidence of celiac disease in West Somerset. **Arch Dis Child**, London, v. 77, p. 206-209, 1997.

CHAN, K.N.; PHILLIPS, A.D.; MIRAKIAN, R. et al. Endomysial antibody screening in children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 18, p. 316-332, 1994.

CHAN, K.N.; PHILLIPS, A.D.; MIRAKIAN, R.; WALKER-SMITH, J.A.. Endomysial antibody screening in children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 18, n. 3, p. 316-320, 1994.

CHORZELSKI, T.P.; SULEJ, J.; TCHORZEWSKA, H.; JABLONSKA, S.; BEUTNER, E. H.; KUMAR, V.. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. In: Defined immunofluorescence and related immunocytochemical methods. **Ann N Y Acad Sci**, New York, v. 420, p. 325-334, 1983.

COLLIN, P.; MÄKI, M.. Associated disorders in celiac disease: clinical aspects. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 29, p. 769-775, 1994.

COLLIN, P.; REUNALA, T.; RASMUSSEN, M.; KYRÖNPALO, S.; PEHKONEN, E.; LAIPPALA, P.; MÄKI, M.. High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 32, p. 1129-1133, 1997.

COLLIN, P.; MÄKI, M.; KEYRILÄINEN, O.; HÄLLSTROM, O.; REUNALA, T.. Selective IgA deficiency and celiac disease. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 27, p. 367-371, 1992.

COLLIN, P.; HÄLLSTROM, O.; MÄKI, M.; VIANDER, M.; KEYRILÄINEN, O.. Atypical celiac disease found with serologic screening. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 25, p. 245-250, 1990.

CORAZZA, G.R.; FRISONI, M.; TREGGIARI, E.A.; VALENTINI, R.A.; FILIPPONI, C.; VOLTA, U.; GASBARRINI, G.. Subclinical celiac sprue. Increasing occurrence and clues to its diagnosis. **J Clin Gastroenterol**, New York, v. 16, n. 1, p. 16-21, 1993.

CRONIN, C.C.; FEIGHERY, A.; FERRISS, J.B.; LIDDY, C.; SHANAHAN, F.; FEIGHERY, C.. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. **Am J Gastroenterol**, New York, v. 92, n. 12, p. 2210-2212, 1997.

DABADIE, A.; Kerdanet, M.; BAHON-RIEDINGER, I.; LECORNU, M.; JOUAN, H.; JEZEQUEL, C.. Association maladie coeliaque et diabète. Intérêt des anticorps antigliadine, antiréticuline et anti-endomysium. **Ann Pédiatr (Paris)**, Paris, v. 43, n. 3, p. 147-151, 1996.

DE VITIS, I.; GHIRLANDA, G.; GASBARRINI, G.. Prevalence of coeliac disease in type 1 diabetes: a multicentre study. **Acta Paediatr (Stockholm)**, 412, p. 56-57, 1996. Suplemento.

DE VITIS, I.; GHIRLANDA, G.; GASBARRINI, G.. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. **Acta Paediatr (Stockholm)**, 412, p. 57-57, 1996. Suplemento.

DEMARCHI, M.; CARBONARA, A.; ANSALDI, N.; SANTINI, B.; BARBERA, C.; BORELLI, I.; ROSSINO, P.; RENDINI, S.. HLA-DR3 and DR7 in coeliac disease: immunogenetic and clinical aspects. **Gut**, London, v. 24, p. 706-712, 1983.

DICKEY, W.; MCMILLAN, S.A.; MCCRUM, E.E.; EVANS, A.E.. Association between serum levels of total IgA and IgA class endomysial and gliadin antibodies: implications for celiac disease screening. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, London, v. 9, p. 559-562, 1997.

FALCHUK, Z.M.; ROAGENTINI, G.N.; STROBER, W.. Predominance of histocompatibility antigen HLA-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. **J Clin Invest**, New York, v. 51, p. 1602-1605, 1972.

FASANO, A.. Where have all the American celiacs gone? **Acta Paediatr Scand.**, Stockholm, 412, p. 20-24, 1996. Suplemento.

FERGUSON, A.; KINGSTONE, K.. Coeliac disease and malignancies. **Acta Paediatr (Stockholm)**, 412, p. 78-81, 1996. Suplemento.

FERGUSON, A.; ARRANZ, E.; O'MAHONY, S.. Clinical and pathological spectrum of celiac disease – active, silent, latent, potencial. **Gut**, London, v. 34, p. 150-151, 1993.

FERREIRA, M.; LLOYD DAVIES, S.; BUTLER, M.; SCOTT, D.; CLARK, M.; KUMAR, P.. Endomysial antibody: is it the best screening for celiac disease? **Gut**, London, v. 33, p. 1633-1637, 1992.

GADD, S.; KAMATH, K.R.; SILINK, M.; SKERRIT, J.H.. Co-existence of celiac disease and insulin-dependent diabetes mellitus in children: screening sera using an ELISA test for gliadin antibody. **Aust NZ J Med**, Balgowlah, v. 22, p. 256-260, 1992.

GALLI-TSINOPOULOU, A.; NOUSIA-ARVANITAKIS, S.; DRACOUACOS, D.; XEFTERI, M.; KARAMOUZIS, M.. Autoantibodies predicting diabetes mellitus type I in celiac disease. **Horm Res**, Basel, v. 52, n. 3, p. 119-124, 1999.

GANDOLFI, L.; PRATESI, R.; CORDOBA, J.C.M.; TAUIL, P.L.; GASPARIN, M.; CATASSI, C.. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. **Am J Gastroenterol**, New York, v. 95, n. 3, p. 689-692, 2000.

GAWKRODGER, D.J.; VESTHEY, J.P.; O'MAHONY, S.; MARKS, J.M.. Dermatitis herpetiformis and established celiac disease. **Br J Dermatol**, Oxford, v.129, p. 694-695, 1993.

GILLET, H.R.; FREEMAN, H.J.. Comparison of IgA endomysium antibody and IgA tissue transglutaminase antibody in celiac disease. **Can J Gastroenterol**, Oakville, v. 14, n. 8, p. 668-671, 2000.

GLIKBERG, F.; ELIAKIM, R.. Isolated iron deficiency: an atypical manifestation of celiac disease. **J Fam Pract**, East Norwalk, v. 40, n. 1, p. 989-91, 1995.

GOGGINS, M.; WHELAN, A; KELLEHER, D.. The immunology of celiac disease. **Ann Med Interne**, Paris, v. 147, n. 1, p. 40-48, 1996.

GOMEZ, JC; SELVAGGIO, GS; VIOLA, M; PIZARRO, B; LA MOTTA, G, DE BARRIO, S; CASTELLETTO, R; ECHEVERRIA, R; SUGAI, E; VAZQUEZ, H; MAURINO, E et BAI, JC.. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. **Am J Gastroenterol**, New York, v. 96, n. 9, p. 2700-2704, 2001.

GRANOT, E.; GOODMAN-WEILL, M.; PIZOV, G.; SHERMAN, Y.. Histological comparison of suction capsule and endoscopic small intestinal mucosal biopsies in children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 16, n. 4, p. 397-401, 1993.

GRECO, L.; PERCOPO, S.; CLOT, F.; BOUGUERRA, F.; BABRON, M-C.; ELIAOU, J-F.; FRANZESE, C.; TRONCONE, R.; CLERGET-DARPOUX, F.. Lack of correlation between genotype and phenotype in celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 26, n. 3, p. 286-290, 1998.

GRECO, L.; MAYER, M.; GRIMALDI, M.; FOLLO, D.; DE RITIS, G.; AURICCHIO, S.. The effect of early feeding on the onset of symptoms in celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 4, p. 52-55, 1985.

GRODZINSKY, E.; FRANZEN, L.; HED, J.; STRÖM, M.. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. **Ann Allergy**, Bloomington, v. 69, p. 66-70, 1992.

HEKKENS, W.Th.J.M.. A toxicidade das prolaminas do trigo. **Anais Nestlé**, São Paulo, v. 51, p. 9-17, 1995.

HOLM, K.; MÄKI, M.; SAVILAHTI, E.; LIPSANEN, V.; LAIPPALA, P.; KOSKIMIES S.. Intraepithelial $\gamma\delta$ T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. **Lancet**, London, v. 339, p. 1500-1503, 1992.

HOLMES, G.K.T.. Non-malignant complications of celiac disease. **Acta Paediatr (Stockholm)**, 412, p. 68-75, 1996. Suplemento.

HOLMES, G.K.T.; PRIOR, P.; LANE, M.R.; POPE, D.; ALLAN, R.N.. Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten free diet. **Gut**, London, v. 30, p. 333-338, 1989.

HONG, R.; AMMANN, R.J. Disorders of the IgA system. In: STHIEM, E.R. **Immunologic Disorders of Infants and Children**. Philadelphia: W B Saunders, 1989, p. 329-342.

HOWDLE, P.D.; CICLITIRA, P.J.; SIMPSON, F.G.; LOSOWSKY, M.S. Are all the gliadins toxic in celiac disease? An in vitro study of α , β , γ and ω -gliadins. **Scand J Gastroenterol**, New York, v. 19, p. 41-47, 1984.

HUMMEL, M.; BONIFACIO, E.; STERN, M.; DITTLER, J.; SCHIMMEL, A.; ZIEGLER, A.G.. Development of celiac disease-associated antibodies in offspring of parents with type I diabetes. **Diabetologia**, Berlin, v. 43, n. 8, p. 1005-1011, 2000.

ISPAD GUIDELINES 2000. Presentation and phases of diabetes. Consensus Guidelines for the Management of Type I Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, Zeist, p. 21-22, 2000.

ISPAD GUIDELINES 1995. Symptoms of hypoglycaemia in diabetic children and recommendations for its treatment. **Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence**, Tel Aviv, p.29, 1995.

KAGNOFF, M.F.. Understanding molecular basis of celiac disease. **Gut**, London, v. 31, p. 497-499, 1990.

KALAYCI, A.G.; KANSU, A.; GIRGIN, N.; KICUK, O.; ARAS, G.. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. **Pediatrics**, Evanston, v. 108, n. 5, p. E89, 2001.

KAPUSCINSKA, A.; ZALEWSKI, T.; CHORZELSKI, T.P.; SULEJ, J.; BEUTNER, E.H.; KUMAR, V.; ROSSI, T.. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 6, p. 529-534, 1987.

KÁRPÁTI, S.; MEURER, M.; STOLZ, W.; BÜRGIN-WOLFF, A.; BRAUN-FALCO, O.; KRIEG, T.. Ultrastructural binding sites of endomysium antibodies from sera of patients with dermatitis herpetiformis and coeliac disease. **Gut**, London, v. 33, p. 191-193, 1992.

KNUDTZON, J.; FLUGE, G.; AKSNES, L.. Routine measurement of gluten antibodies in children of short stature. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 12, p. 190-194, 1991.

KOLETZKO, S.; BÜRGIN-WOLFF, A.; KOLETZKO, B.; KNAPP, M.; BURGER, W.; GRÜNEKLEE, D.; HERZ, G.; RUCH, W.; THON, A.; WENDEL, U.; ZUPPINGER, K. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents. A multicentre study. **Eur J Pediatr**, Berlin, v. 148, p. 113-117, 1998.

KORPONAY-SZABÓ, I.R.; KOVÁCS, J.B.; CZINNER, A.; GORÁCZ, G.; VÁMOS, A.; SZÁBO, T.. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 28, n. 1, p. 26-30, 1999.

KOTZE, LMS; UTIYAMA, SRR; NISIHARA, RM; ZENI, MPB; SENA, MG et AMARANTE, HMS.. Antiendomysium antibodies in Brazilian patients with celiac disease and their first-degree relatives. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 94-103, 2001.

KUMAR, V.; JARZABEK-CHORZELSKA, M.; SULEJ, J.; RAJADHYASKSHA, M.; JABLONSKA, S.. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies- diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. **Clin Immunol**, Orlando, v. 98, n. 3, p. 378-382, 2001.

KURAMOCHI, C.; MEDEIROS, E.H.; SILVEIRA, M.; SPINOLA-CASTRO, A.; WEHBA, J.. **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, supl. Abril, p. 25, 1995.

LADINSER, B.; ROSSIPAL, E.; PITTSCHIEIER, K.. Endomysium antibodies in celiac disease: an improved method. **Gut**, London, v. 35, p. 776-778, 1994.

LINDQUIST, B.L.; ROGOZINSKI, T.; MOI, H.; DANIELSSON, D.; OLCÉN, P.. Endomysium and gliadin IgA antibodies in children with celiac disease. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 29, p. 452-456, 1994.

LOCK, R.J.; UNSWORTH, D.J.. Identifying immunoglobulin-A-deficient children and adults does not necessarily help the serologic diagnosis of coeliac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 28, n. 1, p. 81-83, 1999.

LORINI, R.; SCARAMUZZA, A.; VITALI, L.; D'ANNUNZIO, G.; AVANZINI, M.A.; DE GIACOMO, C.; SEVERI, F.. Clinical aspects of celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, 1, v. 9, p. 101-111, 1996. Suplemento.

LUBIN, B.H. Reference values in infancy and childhood. In: NATHAN, D.G.; OSKI, F.A.. **Hematology of Infancy and Childhood**. 2nd ed., Philadelphia: W.S. Saunders Company, 1981, v. II, p. 155 2-1574.

MÄKI, M.; HÄLLSTRÖM, O.; HUUPPONEN, T.; VESIKARI, T.; VISAKORPI, J.K.. Increased prevalence of celiac disease in diabetes. **Arch Dis Child**, London, v. 59, p. 739-742, 1984.

MARSH, M. N.. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 102, p. 330-354, 1992.

MARTELOSSI, S.; ZANATTA, E.; DEL SANTO, E.; CLARICH, P.; RADOVICH, P.; VENTURA, A.. Dental enamel defects and screening for celiac disease. **Acta Paediatr (Stockholm)**, 412, p. 47-48, 1996. Suplemento.

MCINTYRE, A.S.; SMITH, J.A.; LONG, R.G.. The endoscopic appearance of duodenal folds is predictive of untreated adult celiac disease. **Gastrointest Endosc**, Baltimore, v. 38, n. 2, p. 148-151, 1992.

MEARIN, M.L.; BIEMOND, I.; PEÑA A.S.; POLANCO, I.; VAZQUEZ, C.; SCHREUDER, G.M.Th.; DE VRIES, R.R.P.; VAN ROOD, J.J.. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. **Gut**, London, v. 24, p. 532-537, 1983.

MEEWISSE, G.W.. Diagnostic criteria in celiac disease- European Society for Paediatric Gastroenterology. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v. 59, p. 461-463, 1970.

MICHALSKI, J.P.; MCCOMBS, C.C.. Celiac Disease: clinical features and pathogenesis. **Am J Med Sci**, Hagerstown, v. 307, n. 3, p. 204-211, 1994.

MITT, K.; UIBO, O.. Low cereal intake in Estonian infants: the possible explanation for the low frequency of celiac disease in Estonia. **Eur J Clin Nutr**, Basingstoke, v. 52, p. 85-88, 1998.

MOHN, A.; CERRUTO, M.; LAFUSCO, D.; PRISCO, F.; TUMINI, S.; STOPPOLONI, O.; CHIARELLI, F.. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 32, n. 1, p. 37-40, 2001.

MORA, S.; WEBER, G.; BARERA, G.; BELLINI, A.; PASOLINI, D.; PRINSTER, C.; BIANCHI, C.; CHIUMELLO, G.. Effect of gluten-free diet on mineral content in growing patients with celiac disease. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 57, p. 224-228, 1993.

MURCH, S.; WALKER-SMITH, J.. A imunologia da doença celíaca. **Anais Nestlé**, São Paulo, v. 51, p. 18-25, 1995.

MYLOTTE, M.; EGAN-MITCHELL, B.; MCCARTHY, C.F.; MACNICHOLL, B.. Incidence of celiac disease in the West of Ireland. **BMJ**, London, v. 1, p. 703-705, 1973.

O'CONNOR, T.M.; CRONIN, C.C.; LOANE, J.F.; O'MEARA, N.M.; FIRTH, R.G.; SHANAHAN, F.; O'HALLORAN, D.J.. Type I diabetes mellitus, coeliac disease, and lymphoma: a report of four cases. **Diabet Med**, Chichester, v. 16, n. 7, p. 614-617, 1999.

PEDRO, R.J.; RAMOS, M.C.; BRANCHINI, M.A.. Parasitoses Intestinais (I) Aspectos Clínicos. In: AMATO NETO, V.; BALDY, J.L.S.. **Doenças Transmissíveis**. São Paulo: Sarvier, 1991. p. 663-679.

PEÑA, A.S.; GARROTE, J.A.; CRUSIUS, J.B.A.. Advances in the immunogenetics of celiac disease. Clues for understanding the pathogenesis and disease heterogeneity. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 33, 225, p. 56-58, 1998. Suplemento.

PENNA, F.J.; CARVALHO, A.S.T.; ROQUETE, M.L.V.; MOTA, J.A.C.; DUARTE, M.A.; TORRES, M.R.F.; PERET, F.; L.A.P.; FIGUEIREDO, F.; P.P.; STARLING, A.L.P. Doença Celíaca: Aspectos atuais e nossa experiência. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 325-329, 1984.

PETRONZELLI, F.; BONAMICO, M.; FERRANTE, P.; GRILLO, R.; MORA, B.; MARIANI, P.; APOLLONIO, I.; GEMME, G.; MAZZILLI, M.C.. **Ann Hum Genet**, London, v. 1997, p. 307-317, 1997.

PICARELLI, A.; SABBATELLA, L.; DI TOLA, M.; GABRIELLI, F.; GRECO, R.; DI CELLO, T.; MASTRACCHIO, A.; ANANIA, M.C.. Celiac disease diagnosis is misdiagnosed in children. **Pediatr Res**, Baltimore, v. 48, n. 5, p. 590-592, 2000.

PRESOTTO, F.; BETTERLE, C.. Insulin-dependent diabetes mellitus: a constellation of auto-immune diseases. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 10, n. 5, p. 455-469, 1997.

RENNERT, O.M.; FRANCIS, G.L.. Update on the genetics and pathophysiology of type I diabetes mellitus. **Pediatr Ann**, Thorofare, v. 28, n. 9, p. 570-575, 1999.

ROSSI, T.M.; TJOTA, A.. Serologic indicators of celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 26, n. 2, p. 205-210, 1998.

ROSSI, T.M.; KUMAR, V.; LERNER, A.; HEITLINGER, L.A.; TUCKER, N.; FISHER, J.. Relationship of endomysial antibodies to jejunal mucosal pathology: specificity towards both symptomatic and asymptomatic celiacs. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 7, p. 858-863, 1988.

ROSSI, T.M.; ALBINI, C.H.; KUMAR, V.. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. **J Pediatr**, St. Louis, v. 123, n. 2, p. 262-264, 1993.

SAKULA, J.; SHINER, M.. Celiac disease with atrophy of the small intestine mucosa. **Lancet**, London, v. 2, p. 876, 1957.

SATEGNA-GUIDETTI, C.; GROSSO, S.; PULITANÓ, R.; BENADUCE, E.; DANI, F.; CARTA, Q.. Celiac disease and insulin-dependent diabetes mellitus. **Dig Dis Sci**, New York, v. 39, n. 8, p. 1633-1637, 1994.

SAUKKONEN, T.; SAVILAHTI, E.; REIJONEN, H.; ILONEN, J.; TUOMILEHTO-WOLF, E.; AKERBLUM, H.K. AND THE CHILDHOOD DIABETES IN FINLAND STUDY GROUP. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabet Med**, Chichester, v. 13, p. 464-470, 1996.

SAVILAHTI, E.; SIMELL, O.; KOSKIMIES, S.; RILVA, A.; AKERBLUM, H.K.. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. **J Pediatr**, St. Louis, v. 108, n. 1, p. 690-693, 1986.

SCHENK, E.A.; KLIPSTEIN, F.A.. A protocol for the evaluation of small bowel biopsies. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 25, p. 1108-1117, 1972.

SCHOBER, E.; BITTMANN, B.; GRANDITSCH, G.; HUBER, W-D.; HÜPPE, A.; JÄGER, A.; OBERHUBER, G.; RAMI, B.; REICHEL, G.. Screening by anti-endomysium for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 30, n. 4, p. 391-396, 2000.

SHANAHAN, F.; MCKENNA, R.; MCCARTHY, C.F.; DRURY, M.I.. Coeliac disease and diabetes mellitus: a study of 24 patients with HLA typing. **Q J Med**, Oxford, n. 203, p. 329-336, 1982.

SHMERLING, D.H.; LEISINGER, D.; DRADESE, A.. On the familial occurrence of celiac disease. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v. 61, p. 501, 1972.

SIGURS, N.; JOHANSSON, C.; ELFSTRAND, P-O.; VIANDER, M.; LANNER, A.. Prevalence of celiac disease in diabetic children and adolescents in Sweden. **Acta Paediatr (Stockholm)**, v. 82, p. 748-751, 1993.

SILVA, E.M.; FERNANDES, M.I.; GALVAO, L.C.; SAWAMURA, R.; DONADI, E.A.. Human leukocyte antigen class II alleles in white Brazilian patients with celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 31, n. 4, p. 391-394, 2000.

SMITH, C.M.; CLARKE, C.F.; PORTEOUS, L.E.; HASSAN, E.; CAMERON, D.J.S.. Prevalence of celiac disease and longitudinal follow-up of antigliadin antibody status in children and adolescents with type I diabetes mellitus.. **Pediatr Diab**, Pittsburgh, v. 1, p. 199, 203, 2000.

SOLLID, M. L.; THORSBY, E.. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 105, p. 910-922, 1993.

SOLLID, L.M.; MARKUSSEN, G.; EK, J.; GJERDE, H.; VARTDAL, F.; THORSBY, E.. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ α/β heterodimer. **J Exp Med**, New York, v. 169, p. 345-350, 1989.

SOLLID, L.M.; MOLBERG, Ø.; MCCADAM, S.; LUNDIN, K.E.A.. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase- guilt by association? *Gut*, London, v. 41, p. 851-852, 1997.

STEVENS, F.M.; EGAR-MITCHELL, B.; CRYAN, E.; MCCARTHY, C.F.; MCNICHOLL, B.. Decreasing incidence of celiac disease. *Arch Dis Child*, London, v. 62, p. 465-468, 1987.

STURGESS, R.; DAY, P.; ELLIS, H.J.; LUNDIN, K.E.A.; GJERTSEN, H.A.; KONTAROU, M.; CICLITIRA, P.J.. Wheat peptide challenge in celiac disease. *Lancet*, London, v. 343, p. 758-761, 1994.

TANNER, J.M.; GOLDESTINE, H.; WHITEHOUSE, R.H.. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*, London, v. 45, p. 755-762, 1970.

TRIER, J.S.. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 115, n. 1, p. 211-216, 1998.

TRONCONE, R.; GRECO, L.; MAYER, M.; PAPARO, F.; CAPUTO, N.; MICILLO, M.; MUGIONE, P.; AURICCHIO, S.. Latent and potencial coeliac disease. *Acta Paediatr (Stockholm)*, 412, p. 10-14, 1996. Suplemento.

VANELLI, M.; DE FANTI, A.; ADINOLFI, B.; GHIZZONI, L.. Clinical data regarding growth of diabetic children. *Horm Res*, Basel, v. 37, 3, p. 65-69, 1992. Suplemento.

VISAKORPI, J.K.; MÄKI, M.. Changing clinical features of celiac disease. *Acta Paediatr (Stockholm)*, 395, p. 10-13, 1994. Suplemento.

VOLTA, U.; MOLINARO, N.; FUSCONI, M.; CASSANI, F.; BIANCHI, F.B.. IgA antiendomysial antibody test. A step forward in celiac disease screening. *Dig Dis Sci*, New York, v. 36, n. 6, p. 752-756, 1991.

WALKER-SMITH, J.A.; GUANDALINI, S.; SCHMITZ, J.; SHMERLING, D.H.; VISAKORPI, J.K.. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child*, London, v. 65, p. 909-911, 1990.

WALSH, C.H.; COOPER, B.T.; WRIGHT, A.D.; MALINS, J.M.; COOKE, W.T.. Diabetes mellitus and celiac disease: a clinical study. *Q J Med*, Oxford, n. 185, p. 89-100, 1978.

WESTMAN, E.; AMBLER, G.R.; ROYLE, M.; PEAT, J.; CHAN, A.. Children with coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus - growth, diabetes control and dietary intake. *J Pediatr Endocrinol Metab*, London, v. 3, p. 433-442, 1999.

WIESER, H.. Relation between gliadin structure and celiac toxicity. *Acta Paediatr (Stockholm)*, 412, p. 3-9, 1996. Suplemento.

WINTER, W.E.; CHIHARA, T.; SCHATZ, D.. The genetics of autoimmune diabetes. Approaching a solution to the problem. *Am J Dis Child*, Chicago, v. 147, p. 1282-1290, 1993.

YOUNG, W.; PRINGLE, E.M.. 110 children with celiac disease. *Arch Dis Child*, London, v. 46, p. 421, 1971.

ANEXOS

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1	–	FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL DO PACIENTE.....	83
ANEXO 2	–	TERMO DE CONSENTIMENTO.....	89
ANEXO 3	–	TERMO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA.....	91
ANEXO 4	–	PLANILHA COM OS DADOS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM A FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL	93
ANEXO 5	–	DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO.....	98
ANEXO 6	–	ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO.....	104
ANEXO 7	–	DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA (NORMAL × DC CONFIRMADA).....	108
ANEXO 8	–	ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA INTESTINAL	112
ANEXO 9	–	RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1.....	115
ANEXO 10	–	PROGRAMA DE TRIAGEM PARA DOENÇA CELÍACA EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1	120

ANEXO 1 – FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL DO PACIENTE

ANEXO 1 - FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL DO PACIENTE

1. DADOS PESSOAIS

Nome:..... Idade: RG-HC:.....

Data de Nascimento:...../...../..... Data da Avaliação:/...../.....

Sexo: masculino (1) feminino (2)

Idade de início do DM 1:.....

Idade de início de puberdade (Tanner II):.....

Estatura atual :..... (H-SDS =)

Estatura dos pais:.....(SDS =)

Estágio de puberdade atual:..... (Tanner I, II, III, IV, V)

2. DADOS DE NASCIMENTO

Peso de Nascimento:.....

Aleitamento Materno Exclusivo:.....(meses)

Idade de Introdução do glúten (farinha láctea, farinha de trigo, biscoitos, bolachas, papinhas prontas para bebês,...):.....(meses)

Introdução do Leite de Vaca:.....(meses)

3. HISTÓRIA DE DM 1 NA FAMÍLIA

(0) Ausente

(1) Pai

(2) Mãe

(3) Um irmão

(4) Avó materna

(5) Avô materno

- (6) Avó paterna
- (7) Avô, paterno
- (8) Mais de 1 irmão
- (9) Primo de 1º grau (mãe)
- (10) Primo de 1º grau (pai)
- (10) Irmão (ã) da mãe
- (11) Irmão (ã) do pai
- (12) Outro
- (13) Uma dos pais + irmão (ã)
- (14) Irmão (ã) + tio (a)

4. HISTÓRIA DE DC NA FAMÍLIA

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| (0) Ninguém | (10) Primo de 1º(pai) |
| (1) Pai | (11) Irmão (ã) da mãe |
| (2) Mãe | (12) Irmão (ã) do pai |
| (3) 1 Irmão | |
| (4) Avó Materna | |
| (5) Avô Materno | |
| (6) Avó Paterna | |
| (7) Avô Paterno | |
| (8) Mais de 1 irmão | |
| (9) Primo de 1ºGrau (mãe) | |

5. SINAIS E SINTOMAS GASTRINTESTINAIS

Distensão Abdominal	Sim (1)	Não (2)
Flatulência	Sim (1)	Não (2)
Diarréia Intermitente	Sim (1)	Não (2)

Dor Abdominal recorrente	Sim (1)	Não (2)
Vômitos	Sim (1)	Não (2)
Constipação	Sim (1)	Não (2)
Meteorismos	Sim (1)	Não (2)

6. ASPECTOS DAS FEZES

- (0) Normal
- (1) Volumosas
- (2) Claras
- (3) Fétidas
- (4) Todos acima

7. OUTROS SINTOMAS

- | | | |
|---------------|--------------------|------------------------|
| (0) Ausentes | (4) Apatia | (8) Mais de uma queixa |
| (1) Edema | (5) Irritabilidade | (9) Cefaleia |
| (2) Artralgia | (6) Hiporexia | (10) Outros |
| (3) Palidez | (7) Aftas | |

8. HÁBITO INTESTINAL

- (0) Mais de 3 vezes ao dia
- (1) 2 a 3 vezes ao dia
- (2) 1 vez ao dia
- (3) 1 vez a cada 2 dias
- (4) 1 vez a cada 3 dias ou mais

9. DOENÇAS ASSOCIADAS

- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| (0) Sem doenças associadas | (7) Anemia Hemolítica Auto-imune |
| (1) Síndrome de Down | (8) Púrpura Trombocitopênica |
| (2) Tireoidite de Hashimoto | (9) Dermatite herpetiforme |
| (3) Vitiligo | (10) Outra |
| (4) Atopia | (11) Tireoidite e outra |
| (5) Doença de Addison | (12) Atopia e outra |
| (6) Doença Reumática | |

10. NECESSIDADE DE INSULINA ATUAL (U/KG) :

11. GRAVIDADE DAS HIPOGLICEMIAS

- (0) Assintomático
- (1) Grau I (LEVE)
- (2) Grau II (MODERADA)
- (3) Grau III (SEVERA)

12. FREQUÊNCIA DAS HIPOGLICEMIAS

- (1) Diária
- (2) Semanal
- (3) 2/mês
- (4) Mensal
- (5) Esporádica
- (6) Ausente

13. EXAMES COMPLEMENTARES

A) HEMOGLOBINA:	(1) Normal	(2) Abaixo do normal
B) VG:	(1) Normal	(2) Abaixo do normal
C) VCM:	(1) Normal	(2) Abaixo do Normal
D) FERRITINA:	(1) Normal	(2) Abaixo do normal
E) ALBUMINA:	(1) Normal	(2) Abaixo do normal
F) IgA:	(1) Normal	(2) Abaixo do normal

G) PARASITOLÓGICO DE FEZES:

- (1) Positivo
- (2) Negativo em 3 amostras
- (3) Negativo em 1 ou 2 amostras
- (4) Não realizado

H) ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO

- (1) Positivo
- (2) Negativo

I) BIÓPSIA JEJUNAL

- (0) Grau 0
- (1) Grau I
- (2) Grau II
- (3) Grau III
- (4) Grau IV
- (5) Grau III com áreas grau IV
- (6) Não realizada

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
DISCIPLINA DE ENDOCRINOPEDIATRIA

Declaração de termo de Consentimento

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza dos procedimentos a serem realizados.

Declaro que concordo que o (a) menor _____
faça parte da Tese de Mestrado intitulada “Prevalência de Doença Celíaca em 149 Crianças e Adolescentes com Diabetes Tipo 1”. Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o procedimento caso eu tenha dúvidas sobre os esclarecimentos acima referidos.

Assinatura do (a) Responsável

ANEXO 3 - TERMO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA

DECLARAÇÃO

Declaramos para devidos fins que o projeto de pesquisa intitulado "DETERMINAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS CILÍACAS EM 149 CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS INSULINO DEPENDENTE", cadastrado em nome do Dr. Luiz de Lacerda Filho e desenvolvido pela Dra. Patrícia Herold Gallego sob a orientação do Dr. Romolo Sandrini, aprovado em junho de 1.997 pela Comissão de Ética Médica que era responsável pelas análises éticas das pesquisas deste Hospital, até setembro de 1.997 quando foi constituído este CEP.

Em 24 de janeiro de 2.002

Proj.º Dr.º Renato Tambara Filho.

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas - UFPR
CRM 3369 - Mat. 122475

**ANEXO 4 - PLANILHA COM OS DADOS DOS PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM A FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL**

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA NOS PORTADORES DE DIABETES

Nº	IDA DE	SX	INIC DM	PESO NASC	LEIT MAT	INIC GLUT	INIC VACA	HIST DM FAM	DURA DM	DST BD	FLA-TUL	DRA	DO-RA BD	VO-MI-TOS	CTP	ME-TE-ORIS	ASP FEZ	OUT	HA-BIN-TES	DÇA AS	INI-PUB	Escore Z		SDS		PUB ATL	DOS EINS	HIPI GLIC	FRQ HIPO	VCS DS	HB	HT	VC M	FERRITINA		ALB	IgA	PFZ	EMA	BIÓ-PSIA
																						Atual	Percentil	Aivo	Percentil									Abs	Cod					
1	12,1	1	2,00	2,5	6,0	6,00	6,00	0	10,10	2	2	2	2	2	2	2	0	9	2	10	12,0	-1,6	6	-0,9	18	2	0,90	3	2	2,4	1	1	1	97,5	1	1	1	1	0	-
2	8,6	2	3,75	2,1	1,0	1,00	1,00	0	4,85	1	2	2	1	2	1	2	0	0	4	2	-	0,9	79	1,6	95	1	0,90	3	3	-2,5	1	1	1	115,8	1	1	1	2	0	-
3	12,1	1	8,50	3,1	6,0	6,00	6,00	13	3,60	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	0	-	-1,2	11	1,8	96	1	0,84	1	3	-4,0	1	1	1	34	1	1	1	2	0	-
4	9,3	2	9,25	3,5	2,0	2,00	2,00	0	0,05	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	0,1	53	-0,8	22	1	1,20	0	6	-	1	1	1	4,6	2	1	1	2	0	-
5	15,6	2	8,41	3,5	6,0	6,00	6,00	0	9,19	1	2	2	1	2	2	2	0	0	2	0	11,0	-2,0	3	-2,7	0	4	1,00	0	6	12,8	1	1	1	73,3	1	1	1	2	0	-
6	10,1	2	2,33	3,1	4,0	4,00	4,00	0	7,77	2	2	2	1	2	2	2	0	0	2	0	10,0	0,0	52	-0,6	-	2	1,08	1	4	-3,6	1	1	1	133,5	1	1	1	1	0	-
7	16,2	2	2,91	3,1	3,0	3,00	3,00	0	13,29	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	12,0	-1,0	16	-0,1	48	5	1,18	0	6	1,7	1	1	1	232	1	1	1	1	0	-
8	16,1	1	5,50	4,2	2,0	2,00	2,00	0	10,60	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	12,3	-0,5	31	-0,6	26	5	1,12	0	6	0,8	1	1	1	25	2	1	1	2	0	-
9	12,9	2	9,83	3,2	1,0	1,00	1,00	10	3,07	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	9,0	0,5	70	-0,3	37	5	0,95	3	3	-3,1	1	1	1	70,6	1	1	1	2	0	-
10	12,4	1	10,66	3,0	3,0	3,00	3,00	10	1,74	2	2	2	2	2	2	2	0	9	3	0	10,5	-0,3	37	-0,7	24	3	0,64	1	5	-1,1	2	1	2	29,5	2	1	2	2	1	0
11	16,7	1	6,83	4,0	6,0	6,00	6,00	0	9,87	1	2	2	2	2	2	2	0	10	1	0	13,0	-1,1	13	-1,1	14	4	0,93	3	5	5,1	1	1	1	81,9	1	1	1	2	0	-
12	11,2	2	11,08	2,3	3,0	3,00	3,00	0	0,12	1	2	2	1	2	1	2	0	0	4	0	-	-0,2	44	2,6	74	1	0,40	0	6	-	1	1	1	21,6	1	1	1	2	0	-
13	12,9	2	12,58	3,3	0,5	0,50	0,50	0	0,32	2	2	2	1	2	2	2	0	0	2	0	12,0	-2,0	2	-1,3	10	3	0,57	0	6	-	1	1	1	45,9	1	1	1	1	0	-
14	1,7	2	1,50	3,3	6,0	6,00	6,00	0	0,20	1	2	1	2	2	2	2	0	0	2	0	-	-1,1	14	-0,9	17	1	0,34	2	2	-	1	1	1	7,8	1	1	1	1	1	0
15	4,7	1	4,41	2,3	4,0	4,00	4,00	0	0,29	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	4	-	-0,4	36	-0,3	40	1	0,72	0	6	-	1	1	1	19,9	2	1	1	2	0	-
16	12,7	2	11,83	1,3	6,0	6,00	6,00	0	0,87	2	2	2	2	2	2	2	0	3	2	4	12,0	-1,2	12	-1,2	12	3	1,48	0	6	-2,7	1	1	1	20,1	1	1	1	2	0	-
17	4,8	2	4,00	3,9	5,0	5,00	5,00	0	0,80	2	2	2	1	2	2	2	0	0	2	0	-	-0,1	45	-0,5	30	1	0,33	2	5	0,0	1	1	1	20,2	1	1	1	2	0	-
18	8,5	1	7,50	1,9	3,0	3,00	3,00	0	1,00	2	2	2	2	2	2	2	0	9	2	0	-	-0,9	18	-1,4	8	1	0,50	0	6	2,3	1	1	1	16,2	2	1	1	1	0	-
19	11,7	1	10,33	2,3	0,5	0,50	0,50	0	1,37	2	2	2	2	2	2	2	0	10	1	0	11,0	-0,6	28	-1,2	12	2	0,64	1	2	0,3	1	1	1	54,3	1	1	1	2	0	-
20	6,3	2	4,66	1,9	5,0	5,00	5,00	13	1,64	2	2	1	2	2	2	2	0	9	2	4	-	1,1	87	-0,3	39	1	1,07	2	5	0,1	1	1	1	7	1	1	1	2	0	-
21	11,8	1	11,08	3,0	5,0	5,00	5,00	0	0,72	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	0	-	-1,2	11	0,5	69	1	1,77	1	5	-2,9	1	2	1	16,7	2	1	2	1	1	6
22	7,4	1	6,08	3,5	0,5	0,50	0,50	0	1,32	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	1,0	83	0,0	49	1	0,44	0	6	1,8	1	1	1	4,1	2	1	1	2	0	-
23	13,1	1	7,50	3,0	2,0	2,00	2,00	9	5,60	1	2	2	2	2	2	2	0	3	2	0	11,8	-0,5	30	-0,8	20	3	0,89	1	5	1,1	1	1	1	62,9	1	1	1	1	0	-
24	17,1	2	12,00	3,7	3,0	3,00	3,00	0	5,10	1	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	12,0	-0,2	42	0,2	58	5	0,95	1	3	-0,4	1	1	1	217,2	1	1	1	2	0	-
25	12,2	1	8,00	3,7	1,0	1,00	1,00	0	4,20	2	2	2	1	2	2	2	0	0	2	0	10,0	0,7	75	-0,9	20	4	0,94	1	4	6,8	1	1	1	91,5	1	1	1	1	0	-
26	9,9	1	4,75	2,8	1,0	1,00	1,00	3	5,15	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	0,2	59	-0,3	37	1	0,64	1	5	-0,9	2	1	1	104,6	1	1	1	1	0	-
27	15,3	2	8,00	2,5	0,5	0,50	0,50	3	7,30	1	2	2	2	2	2	2	0	10	2	2	12,3	-0,8	21	-0,4	33	4	1,10	0	6	6,2	2	1	1	185,8	1	1	1	1	0	-
28	13,6	1	9,00	3,1	5,0	5,00	5,00	11	4,60	2	2	1	2	2	2	2	0	0	1	0	13,0	-1,4	8	-0,9	20	2	0,82	1	2	-	1	1	1	20,6	2	1	1	2	0	-
29	4,4	1	4,25	3,0	0,5	0,50	0,50	0	0,15	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	0,4	67	-2,0	2	1	0,48	3	4	-	1	1	1	21,7	2	1	1	2	0	-
30	12,0	1	6,41	4,0	4,0	4,00	4,00	0	5,59	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	11,0	-1,1	14	-0,9	20	2	0,68	1	3	-1,7	1	1	1	52,9	1	1	1	2	0	-
31	8,5	2	5,00	3,8	4,0	4,00	4,00	0	3,50	2	2	2	2	2	2	2	0	10	3	0	-	-0,6	27	-0,7	24	1	1,04	1	5	-0,5	1	1	1	15,5	1	1	1	2	0	-
32	15,6	1	9,50	2,9	6,0	6,00	6,00	0	6,10	2	2	2	2	2	2	2	0	10	2	0	12,0	-0,2	43	-2,0	2	5	1,46	1	5	-3,3	1	1	1	115,1	1	1	1	2	0	-
33	9,5	1	7,66	3,3	3,0	3,00	3,00	0	1,64	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	0,1	53	0,1	52	1	0,40	0	6	-2,5	1	1	1	60,8	1	1	1	1	0	-
34	11,2	1	9,33	3,4	0,5	0,50	0,50	0	1,87	2	2	2	2	2	2	2	0	10	2	4	11,0																			

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA NOS PORTADORES DE DIABETES

Continuação

Nº	IDA DE	SX	INIC DM	PESO NASC	LEIT MAT	INIC GLUT	INIC VACA	HIST DM FAM	DURA DM	DST BD	FLA-TUL	DRA	DO-RA BD	VO-MI-TOS	CTP	ME-TE-ORIS	ASP FEZ	OUT	HA-BIN-TES	DÇA AS	INI-PUB	Escore z		SDS		PUB ATL	DOS EINS	HIPI GLIC	FRQ HIPO	VCS DS	HB	HT	VC M	FERRITINA		ALB	IgA	PFZ	EMA	BIÓ-PSIA
																						Atual	Percentil	Alvo	Percentil									Abs	Cod					
51	10,2	1	7,25	1,8	1,0	1,00	1,00	0	2,95	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	-0,2	42	-0,8	22	1	1,48	0	8	-2,2	1	1	1	71,9	1	1	1	2	0	-
52	14,4	1	12,91	3,0	6,0	6,00	6,00	0	1,49	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	12,5	-1,7	4	-1,0	16	3	1,50	0	8	-2,6	2	1	1	13	2	1	1	1	1	4
53	13,5	2	8,00	3,1	-	0,03	0,03	0	5,50	2	2	2	2	2	2	2	0	0	1	0	12,0	-2,4	0	-0,5	30	3	1,10	1	4	-0,7	1	1	1	55	1	1	1	2	1	1
54	19,2	2	8,00	3,2	4,0	4,00	4,00	0	11,20	2	2	2	2	2	2	2	0	3	2	2	16,0	-2,8	0	-0,6	27	3	1,18	1	5	3,6	2	2	2	4,8	2	2	2	2	1	4
55	15,0	1	4,75	3,0	3,0	3,00	3,00	0	10,25	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	4	11,5	-1,9	3	-1,3	10	4	1,21	0	6	-0,9	1	1	1	34,8	1	1	1	1	0	-
56	13,0	2	7,25	4,3	-	0,03	0,03	0	5,75	1	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	10,8	1,1	86	-1,0	15	4	1,58	1	5	-3,7	1	1	1	50,6	1	1	1	2	0	-
57	16,3	2	9,25	2,5	4,0	4,00	4,00	0	7,05	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	11,0	-1,4	8	-0,2	42	5	0,98	0	6	-0,4	1	1	1	44,9	1	1	1	1	0	-
58	13,4	2	7,16	3,1	0,5	0,50	0,50	0	6,24	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	12,4	-1,4	8	-0,1	47	3	1,17	1	4	-0,8	1	1	1	42,2	1	1	1	1	0	-
59	10,5	1	5,50	4,2	4,0	4,00	4,00	0	5,00	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	-1,1	14	-0,6	29	1	0,62	1	3	-4,8	1	1	1	34,8	1	1	1	2	0	-
60	12,9	1	11,40	1,5	-	0,03	0,03	0	1,50	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	11,5	-1,0	15	-0,6	27	2	0,91	0	6	-2,0	1	1	1	119	1	1	1	2	0	-
61	7,7	2	6,66	3,1	3,0	3,00	3,00	0	1,04	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	1,4	92	-0,9	18	1	1,00	2	5	-	1	1	1	80,9	1	1	1	2	0	-
62	10,6	1	1,83	3,8	0,5	0,50	0,50	0	8,77	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	10,6	0,1	54	-0,6	26	2	0,71	0	6	0,9	1	1	1	42,4	1	1	1	2	0	-
63	17,4	2	12,00	3,5	3,0	3,00	3,00	0	5,40	2	2	2	2	2	1	2	0	0	1	4	11,0	-0,6	27	-0,7	25	5	1,19	1	2	-0,9	1	1	1	69,2	1	1	1	2	0	-
64	15,1	1	13,66	3,8	3,0	3,00	3,00	13	1,44	2	2	2	2	2	2	2	0	3	2	0	12,5	-0,3	39	-1,5	6	5	1,13	0	6	-2,1	1	1	1	74,7	1	1	1	1	0	-
65	15,5	2	11,91	2,5	2,0	2,00	2,00	0	3,59	1	2	2	2	2	2	2	0	1	2	2	11,5	-0,9	18	-0,4	33	5	1,09	3	5	-1,7	1	1	1	100,6	1	1	1	2	1	1
66	14,4	2	11,66	2,6	6,0	6,00	6,00	9	2,80	2	2	2	1	2	2	2	0	0	2	0	10,0	-0,9	19	-1,6	5	5	0,92	1	2	-1,8	1	1	1	74,1	1	1	1	2	1	0
67	15,8	1	13,91	3,1	5,0	5,00	5,00	0	1,89	1	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	10,0	-1,4	8	-2,9	0	5	1,14	3	5	-3,5	1	1	1	115,1	1	1	1	1	0	-
68	17,6	1	14,00	3,3	1,0	1,00	1,00	0	3,60	2	2	2	1	2	2	2	0	6	2	0	11,0	0,0	48	-0,2	42	5	0,99	1	2	-1,8	1	1	1	75,8	1	1	2	2	1	1
69	11,9	2	11,18	2,5	0,5	0,50	0,50	0	0,74	2	2	2	2	2	1	2	0	10	3	0	11,3	-1,2	11	-1,6	5	3	1,04	0	6	-3,1	1	1	1	42,3	1	1	2	2	1	0
70	15,8	2	12,91	2,6	5,0	5,00	5,00	0	2,89	2	2	2	2	2	2	2	0	3	2	11	11,0	-1,5	7	-0,2	44	5	0,57	1	5	1,5	1	1	1	99,2	1	1	1	2	0	-
71	11,0	2	6,00	2,8	1,0	1,00	1,00	0	5,00	2	2	1	1	2	2	2	0	0	1	0	8,0	2,6	100	-0,6	27	5	1,09	1	4	-3,3	1	1	1	38,7	1	1	1	1	1	4
72	12,3	2	11,00	2,8	6,0	6,00	6,00	0	1,30	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	10,0	0,8	78	-2,4	0	4	0,53	1	4	-3,5	1	1	1	47,8	1	1	1	1	0	-
73	11,1	2	10,00	4,0	-	0,03	0,03	0	1,10	2	2	2	2	2	2	2	0	9	2	0	10,0	0,5	70	0,0	49	3	0,93	1	5	-1,3	1	1	1	5	2	1	1	2	0	-
74	5,2	1	3,75	3,8	2,0	2,00	2,00	14	1,45	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	-2,2	2	-1,5	7	1	0,64	2	5	-2,1	1	1	1	31,2	1	1	1	2	0	-
75	10,5	2	7,50	3,8	2,0	2,00	2,00	0	3,00	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	4	10,5	-0,8	20	1,1	85	2	0,73	1	2	-0,6	1	1	1	61,9	1	1	1	3	0	-
76	10,2	2	4,83	2,2	0,5	0,50	0,50	10	5,37	2	2	2	1	1	2	2	0	9	2	4	-	-0,3	38	-0,6	27	1	0,82	1	5	-1,5	1	1	1	41,5	1	-	1	1	0	-
77	13,8	2	6,08	2,5	5,0	5,00	5,00	0	7,72	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	11	11,3	-1,8	4	-0,4	33	4	1,32	1	3	3,8	1	1	1	20,7	1	1	1	3	0	-
78	6,2	1	6,00	3,0	6,0	6,00	6,00	1	0,20	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	0,9	81	0,6	72	1	0,52	2	5	-	1	1	1	18	2	1	1	3	1	0
79	16,3	1	6,00	3,5	3,0	3,00	3,00	0	10,30	2	2	2	1	2	2	2	0	2	2	0	12,7	0,1	55	0,5	69	5	0,80	0	6	0,9	1	1	1	133,4	1	1	1	3	0	-
80	14,5	2	2,75	3,4	1,0	1,00	1,00	0	11,75	1	2	2	1	2	1	2	0	10	4	10	8,0	-0,1	44	-1,9	3	5	1,37	1	2	-1,9	1	1	1	134,4	1	1	1	4	0	-
81	14,3	1	3,66	3,0	2,0	2,00	2,00	0	10,64	1	2	2	1	2	2	2	0	10	4	0	11,2	1,6	94	-1,0	17	5	1,67	1	4	-0,4	1	1	1	54,1	1	-	1	2	0	-
82	11,2	2	1,50	1,2	2,0	2,00	2,00	13	9,70	1	1	2	1	2	2	2	0	0	2	4	-	-0,6	29	-0,2	42	1	1,22	1	2	-1,7	1	1	1	72,6	1	1	1	3	0	-
83	15,9	2	2,33	3,6	0,5	0,50	0,50	0	13,57	2	2	2	2	2	2	2	0	2	1	0	11,0	0,6	74	0,1	52	5	1,31	1	5	-	1	1	1	108,4	1	1	1	4	0	-
84	14,2	1	0,66	3,5	1,0	1,00	1,00	0	13,54	2	2	2	2	2	2	2	0	3	2	0	10,0	0,2	59	0,4	66	5	0,90	0	6	-3,2	2	2	2	3,2	2	1	1	3	0	-
85	17,4	2	6,00	2,0	3,0	3,00	3,00	8	11,40	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	4	11,0	-2,5	0	-2,9	0	5	1,90	3	5	-	1	1	1	0,96	2	1	1	4	0	-
86	15,3	2	3,00	2,6	0,5	0,50	0,50	0	12,30	2	2	2	2	2	2	2	0	0	1	0	11,0	-1,2	11	-1,1	13	5	0,80	0	6	-	1	1	1	34,4	1	1	1	4	0	-
87	16,5	1	4,66	4,4	3,0	3,00	3,00	0	11,84	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	10	12,0	-1,3	10	-0,3	37	5	1,62	3	4	-	1	1	1	101,8	1	1	1	4	1	5
88	15,7	2	8,66	3,2	6,0	6,00	6,00	0	7,04	1	2	2	2	2	2	2	0	0	4	0	13,0	-2,5	0	-1,3	10	4	1,10	1	2	-	1	1	1	97,5	1	1	1	4	0	-
89	17,7	1	3,50	3,8	1,0	1,00	1,00	12	14,20	2	2	2	2	2	2	2	0	2	1	4	12,0	0,1	52	-0,9	20	5	0,85	3	5	-	2	2	1	22,9	2	1	2	1	1	6
90	10,5	1	8,50	3,0	-	0,03	0,03	-	2,00	1	2	2																												

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA NOS PORTADORES DE DIABETES

Conclusão

Nº	IDA DE	SX	INIC DM	PESO NASC	LEIT MAT	INIC GLUT	INIC VACA	HIST DM FAM	DURA DM	DST BD	FLA-TUL	DRA	DO-RA BD	VO-MI-TOS	CTP	ME-TE-ORIS	ASP FEZ	OUT	HA-BIN-TES	DÇA AS	INI-PUB	Escore Z		SDS		PUB ATL	DOS EINS	HIPI GLIC	FRQ HIPO	VCS DS	HB	HT	VC M	FERRITINA		ALB	IgA	PFZ	EMA	BIÓ-PSIA
																						Atual	Percentil	Alvo	Percentil									Abs	Cod					
100	12,5	1	2,00	2,8	3,5	3,50	3,50	0	10,50	2	2	2	1	2	2	2	0	0	3	0	-	-3,2	0	-1,6	5	1	1,25	1	4	-	1	1	1	9,54	2	1	1	4	0	-
101	13,7	2	4,00	2,8	0,5	0,50	0,50	0	9,70	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	11,0	-2,0	3	-1,8	4	4	0,95	1	5	0,7	1	1	2	2	2	1	1	4	1	4
102	16,2	1	12,83	2,7	0,5	0,50	0,50	0	3,37	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	13,0	-1,1	13	-0,4	36	5	1,14	0	6	-	1	1	1	74,1	1	1	1	3	1	4
103	16,0	1	12,00	2,8	-	0,03	0,03	0	4,00	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	13,5	-3,7	0	-1,5	7	4	0,65	0	6	7,7	1	1	1	65,9	1	1	1	3	0	-
104	18,0	2	14,00	3,4	4,0	4,00	4,00	0	4,00	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	4	13,0	1,5	93	-0,3	39	5	0,87	3	2	-	1	1	1	46,9	1	1	1	3	0	-
105	17,3	1	2,25	3,3	0,5	0,50	0,50	0	15,05	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	12,1	-1,7	5	-0,3	37	5	1,18	1	4	-	1	1	1	17,5	2	1	1	3	1	1
106	12,0	1	6,25	4,2	0,5	0,50	0,50	0	5,75	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	9,0	1,4	93	0,2	59	2	0,94	0	6	1,1	1	1	1	62,4	1	1	1	1	1	1
107	10,0	2	7,83	3,4	4,0	4,00	4,00	0	2,17	1	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	8,5	2,3	99	-0,5	31	3	1,27	1	5	3,3	1	1	1	18,4	1	1	1	3	0	-
108	7,0	1	3,91	3,6	-	0,03	0,03	0	3,09	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	-0,4	34	-0,5	31	1	0,72	3	4	-1,0	1	1	1	75,4	1	1	1	4	0	-
109	12,3	1	9,75	2,6	5,0	5,00	5,00	13	2,55	1	2	2	1	2	2	2	0	0	3	0	11,0	2,7	100	0,3	61	4	1,37	1	4	4,8	1	1	1	60,5	1	1	1	4	0	-
110	11,3	2	8,00	2,8	2,0	2,00	2,00	0	3,30	2	2	2	2	2	2	2	0	3	2	0	10,5	-0,9	19	-1,0	15	3	1,24	1	4	1,1	1	1	1	7,6	1	3	1	1	0	-
111	16,8	1	13,00	3,1	5,0	5,00	5,00	0	3,80	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	12,0	-1,0	16	-1,0	16	5	1,22	1	4	-	1	1	1	1,81	2	1	1	2	0	-
112	5,8	2	3,00	3,3	-	0,03	0,03	0	2,80	1	2	2	2	2	2	2	0	9	2	0	-	-1,1	14	-0,2	42	1	1,34	2	5	-1,5	1	1	1	44,7	1	1	1	1	1	5
113	4,7	1	1,75	3,0	-	0,03	0,03	0	2,95	2	2	2	1	2	2	2	0	0	1	4	-	0,5	71	0,0	47	1	1,00	2	2	-0,3	1	1	1	23,9	2	1	1	2	0	-
114	7,6	1	5,50	3,9	4,0	4,00	4,00	0	2,10	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	2,3	99	0,4	64	1	0,58	3	5	-1,0	1	1	1	87,4	1	1	1	1	0	-
115	10,7	1	8,75	4,2	6,0	6,00	6,00	0	1,95	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	-	1,1	87	0,6	74	1	0,41	1	5	0,4	1	1	1	50,2	1	1	1	3	0	-
116	8,9	2	6,75	2,3	3,0	3,00	3,00	0	2,15	2	2	2	1	2	2	2	0	0	1	0	-	1,5	93	-1,6	6	1	1,18	1	5	1,1	1	1	1	76	1	1	1	2	0	-
117	5,5	2	0,25	3,6	5,0	5,00	5,00	0	5,25	2	2	2	1	2	2	2	0	0	2	0	-	-0,9	19	0,6	74	1	0,46	2	4	-2,5	1	2	1	30,9	1	1	1	2	0	-
118	10,5	2	8,33	2,8	3,0	3,00	3,00	0	2,17	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	0	-	-1,8	4	-0,7	23	1	1,01	1	4	-2,6	1	1	2	64,2	1	3	1	2	1	4
119	8,7	1	3,66	3,8	1,0	1,00	1,00	0	5,04	2	2	2	2	2	2	2	0	9	2	0	-	-0,4	33	1,1	86	1	0,56	3	5	1,0	1	1	1	54,9	1	1	1	1	1	4
120	13,5	1	11,83	2,9	1,0	1,00	1,00	0	1,67	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	12,0	0,0	50	-0,6	21	2	1,10	1	3	-4,0	1	1	1	184,2	1	1	1	3	0	-
121	15,3	2	10,16	4,2	7,0	7,00	7,00	0	5,14	2	2	2	2	2	2	2	0	3	1	0	12,5	-1,6	5	-1,7	4	4	1,06	1	2	6,1	1	1	1	63,3	1	1	1	3	1	1
122	13,2	1	8,00	3,7	-	0,08	0,08	0	5,20	1	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	11,5	-0,1	46	-1,6	5	3	0,78	1	5	3,3	1	1	1	27,5	2	1	1	4	0	-
123	9,5	1	0,91	3,6	5,0	5,00	5,00	0	8,59	1	2	2	2	2	2	2	0	3	1	0	-	-2,1	2	-0,2	43	1	1,02	1	4	-2,4	2	1	1	50,9	1	1	1	4	0	-
124	14,6	1	8,00	3,2	1,0	1,00	1,00	0	6,60	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	0	12,0	-0,6	27	1,2	89	2	0,76	1	3	-	2	2	1	45,7	1	1	2	4	1	1
125	19,2	2	3,00	3,2	-	0,08	0,03	0	16,20	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	0	13,0	-0,9	17	-1,4	7	5	1,04	0	6	-	1	1	1	3,2	2	1	1	4	1	4
126	12,2	1	10,91	3,9	6,0	6,00	6,00	0	1,29	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	4	11,0	-0,6	29	-1,6	6	2	1,18	1	4	-1,9	1	1	1	17,8	2	1	1	4	0	-
127	18,1	1	6,00	3,6	3,0	3,00	3,00	3	12,10	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	0	12,0	0,3	62	-0,3	37	5	1,27	1	4	-	1	1	2	36,5	1	1	1	4	0	-
128	11,8	1	3,33	3,7	5,0	5,00	5,00	3	8,47	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	4	11,5	0,1	52	-0,3	31	2	0,78	1	2	-0,5	1	1	1	37,1	1	1	1	4	0	-
129	4,8	2	2,66	3,6	2,0	2,00	2,00	0	2,14	1	2	2	1	2	2	2	0	6	1	10	-	0,2	59	0,6	71	1	0,33	3	5	0,3	1	1	1	40,5	1	1	2	4	1	1
130	9,3	2	9,00	2,6	2,0	2,00	2,00	0	0,30	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	0	9,0	1,8	96	0,4	65	2	0,40	1	2	3,4	1	1	1	63,3	1	1	1	4	1	1
131	15,9	1	5,00	3,5	2,0	2,00	2,00	0	10,90	2	2	2	2	2	2	2	0	0	1	0	9,0	-2,3	1	-2,3	1	5	1,40	1	4	-0,8	1	1	1	28,8	2	1	1	4	0	-
132	15,6	2	3,80	2,6	0,5	0,50	0,50	15	12,00	2	2	2	1	2	2	2	0	0	2	0	12,0	-0,6	28	-0,9	19	5	2,00	0	6	-	1	1	1	46	1	1	1	4	1	2
133	8,9	2	5,70	1,9	0,5	0,50	0,50	13	3,20	2	2	2	2	2	2	2	0	7	2	0	-	-0,6	29	-1,6	5	1	1,50	1	4	-0,9	1	1	1	68,9	1	1	1	4	0	-
134	9,6	1	7,50	3,8	3,0	3,00	3,00	0	2,10	1	2	2	2	2	2	2	0	0	3	0	-	-1,7	4	-1,2	11	1	0,70	0	6	-1,7	1	1	1	91,5	1	1	1	4	0	-
135	7,7	1	5,00	2,2	8,0	8,00	8,00	0	2,70	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	4	-	-0,6	27	-1,4	8	1	0,50	2	4	-2,1	2	2	1	18,5	2	1	1	4	0	-
136	16,0	1	11,33	3,4	3,0	3,00	3,00	11	4,67	2	2	2	2	2	1	2	0	2	3	4	12,5	-2,3	1	-0,2	43	5	1,35	1	4	-1,0	1	1	1	65,4	1	1	1	4	0	-
137	3,6	1	3,41	3,4	-	0,03	0,03	13	0,19	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	-	-1,2	12	-2,1	2	1	0,84	2	3	-	1	1	1	4,7	2	1	1	4	0	-
138	7,9	1	3,75	3,8	1,0	1,00	1,00	0	4,15	1	2	1	2	2	2	2	0	0	2	0	-	-1,0	16	-1,6	5	1	1,14	1	5	-1,2	1	1	1	266,6	1	1	1	4	0	-
139	18,6	2	7,58	3,6	3,0	3,00	3,00	0	11,02	1	2	2	2	2	1	2	0	0	3	10																				

**ANEXO 5 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS
TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO**

ANEXO 5 – DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO

QUADRO 1 - DADOS GERAIS DOS PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO						
DADOS	NEGATIVO (n = 114)		POSITIVO (n = 35)		TOTAL (n = 149)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SEXO						
• Masculino	62	54,4	15	42,9	77	51,7
• Feminino	52	45,6	20	57,1	72	48,3
HISTÓRIA DE DIABETES NA FAMÍLIA						
• Não	89	78,1	27	77,2	116	77,8
• Sim ⁽¹⁾	24	21,1	08	22,8	32	21,5
• Parente de 1º Grau	10	8,8	04	11,4	14	9,4
• Parente de 2º Grau	06	5,3	04	11,4	10	6,7
• Outro	08	7,0	-	-	08	5,4
• Não Relatado	01	0,8	-	-	01	0,7
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS						
• Não	68	59,6	23	65,7	91	61,1
• Sim	46	40,4	12	34,3	58	38,9
OUTROS SINTOMAS						
• Não	74	64,9	22	62,9	96	64,4
• Sim	40	35,1	13	37,1	53	35,6
• Edema	-	-	01	2,9	01	0,7
• Artralgia	08	7,0	02	5,7	10	6,7
• Palidez	12	10,5	02	5,7	14	9,4

• Hiporexia	-	-	02	5,7	02	1,4
• Aftas Recorrentes	02	1,8	-	-	02	1,3
• Cefaléia Esporádica	09	7,9	05	14,3	14	9,4
• Não Especificado	09	7,9	01	2,8	10	6,7
HÁBITO INTESTINAL						
• Mais de 3 vezes ao dia	02	1,8	-	-	02	1,3
• De 2 a 3 vezes ao dia	13	11,4	07	20,0	20	13,4
• Uma vez ao dia	81	71,0	22	62,9	103	69,1
• Uma vez a cada 2 dias	13	11,4	06	17,1	19	12,8
• Uma vez a cada 3 dias ou mais	05	4,4	-	-	05	3,4
DOENÇAS ASSOCIADAS						
• Não	85	74,6	30	85,7	115	77,2
• Sim	29	25,4	05	14,3	34	22,8
• Tireoidite de Hashimoto	02	1,7	02	5,7	04	2,7
• Atopia	19	16,7	01	2,9	20	13,4
• Outra	05	4,4	02	5,7	07	4,7
• Mais de uma (Tireoidite + Outra)	02	1,7	-	-	02	1,3
• Mais de uma (Atopia + Outra)	01	0,9	-	-	01	0,7
PUBERDADE ATUAL						
• Tanner I	40	35,1	10	28,6	50	33,6
• Tanner II	14	12,3	05	14,3	19	12,7
• Tanner III	12	10,5	05	14,3	17	11,4
• Tanner IV	15	13,2	02	5,7	17	11,4
• Tanner V	33	28,9	13	37,1	46	30,9
HIPOGLICEMIAS						
• Assintomático	27	23,7	07	20,0	34	22,8
• Sim	87	76,3	28	80,0	115	77,2
• Grau 1	64	56,1	18	51,4	82	55,1

• Grau 2	09	7,9	04	11,4	13	8,7
• Grau 3	14	12,3	06	17,2	20	13,4

QUADRO 2 - DADOS GERAIS DOS PORTADORES DE DIABETES MELLITUS COM DOENÇA CELÍACA, POR TIPO DE RESULTADO						
CONCLUSÃO						
DADOS	NEGATIVO (n = 114)		POSITIVO (n = 35)		TOTAL (n = 149)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
HIPOGLICEMIA NO ÚLTIMO ANO (Frequência)						
• Não (Ausente)	27	23,7	07	20,0	34	22,8
• Sim	87	76,3	28	80,0	115	77,2
• Diária	01	0,9	02	5,7	03	2,0
• Semanal	18	15,8	08	22,8	26	17,5
• Duas Vezes ou mais	13	11,4	01	2,9	14	9,4
• Mensal	25	21,9	05	14,3	30	20,1
• Esporádica (Mais de 2 meses)	30	26,3	12	34,3	42	28,2
HEMOGLOBINA						
• Abaixo do Normal	12	10,5	05	14,3	17	11,4
• Normal	102	89,5	30	85,7	132	88,6
VG (HT)						
• Abaixo do Normal	08	7,0	05	14,3	13	8,7
• Normal	106	93,0	30	85,7	136	91,3
VCM						
• Abaixo do Normal	05	4,4	04	11,4	09	6,0
• Normal	109	95,6	31	88,6	140	94,0
FERRITINA (Codificada)						
• Abaixo do Normal	23	20,2	10	28,6	33	22,1
• Normal	91	79,8	25	71,4	116	77,9

**ANEXO 6 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO**

ANEXO 6 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO

QUADRO 3 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO						
	NEGATIVO					
DADOS	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Idade (meses)	114	12,4	⁽¹⁾ 3,8	3,6	21,1	12,4
Idade de Início da Diabetes (meses)	114	7,04	⁽¹⁾ 3,42	0,25	14,00	6,92
Peso ao Nascer (kg)	114	3,1	0,7	1,2	4,3	-
Seio Materno (meses)	103	3,4	⁽¹⁾ 2,1	0,5	12,0	3,0
Introdução do Glúten (meses)	114	3,03	⁽¹⁾ 2,24	0,03	12,00	3,00
Introdução do Leite de Vaca (meses)	114	3,03	⁽¹⁾ 2,24	0,03	12,00	3,00
Duração da Diabetes	114	5,34	⁽¹⁾ 3,83	0,05	13,85	4,64
Início da Puberdade (anos)	74	11,3	1,3	8,0	16,0	-
• Masculino	35	11,7	1,2	9,0	16,0	-
• Feminino	39	10,9	1,2	8,0	13,0	-
Insulina Atual (U/kg)	114	1,00	⁽¹⁾ 0,33	0,33	1,90	1,00
Ferritina	114	60,52	⁽¹⁾ 51,76	0,96	266,60	47,70
	POSITIVO					
DADOS	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Idade (meses)	35	13,1	⁽¹⁾ 4,7	1,7	22,5	13,7
Idade de Início da Diabetes (meses)	35	7,12	⁽¹⁾ 3,84	0,75	14,00	6,25
Peso ao Nascer (kg)	35	3,1	0,5	2,1	4,4	-
Seio Materno (meses)	29	2,8	⁽¹⁾ 2,3	0,5	7,0	2,0
Introdução do Glúten (meses)	35	2,30	⁽¹⁾ 2,36	0,03	7,00	1,00
Introdução do Leite de	35	2,30	⁽¹⁾ 2,36	0,03	7,00	1,00

**ANEXO 7 – DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS
TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA
(NORMAL × DC CONFIRMADA)**

ANEXO 7 – DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA (NORMAL × DC CONFIRMADA)

QUADRO 4 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA (NORMAL × DC CONFIRMADA)						
DADOS	NORMAL (n = 17)		DOENÇA (n = 13)		TOTAL (n = 30)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SEXO						
• Masculino	07	41,2	05	38,5	12	40,0
• Feminino	10	58,8	08	61,5	18	60,0
HISTÓRIA DE DIABETES NA FAMÍLIA						
• Não	12	70,6	12	92,3	24	80,0
• Sim ⁽¹⁾	05	29,4	01	7,7	06	20,0
• Parente de 1º Grau	03	17,6	-	-	03	10,0
• Parente de 2º Grau	02	11,8	01	7,7	03	10,0
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS						
• Não	10	58,8	09	69,2	19	63,3
• Sim	07	41,2	04	30,8	11	36,7
OUTROS SINTOMAS						
• Não	10	58,8	08	61,5	18	60,0
• Sim	07	41,2	05	38,5	12	40,0
• Edema	01	5,9	-	-	01	3,3
• Artralgia	01	5,9	-	-	01	3,3
• Palidez	01	5,9	01	7,7	02	6,7
• Hiporexia	02	11,7	-	-	02	6,7
• Cefaléia Esporádica	01	5,9	04	30,8	05	16,7
• Não Especificado	01	5,9	-	-	01	3,3
HÁBITO INTESTINAL						
• De 2 a 3 vezes ao dia	03	17,6	02	15,4	05	16,7
• Uma vez ao dia	12	70,6	08	61,5	20	66,6
• Uma vez a cada 2 dias	02	11,8	03	23,1	05	16,7

DOENÇAS ASSOCIADAS						
• Não	15	88,2	11	84,6	26	86,7
• Sim	02	11,8	02	15,4	04	13,3
• Tireoidite de Hashimoto	01	5,9	01	7,7	02	6,7
• Outra	01	5,9	01	7,7	02	6,6
PUBERDADE ATUAL						
• Tanner I	04	23,5	04	30,8	08	26,7
• Tanner II	03	17,7	01	7,7	04	13,3
• Tanner III	03	17,6	02	15,4	05	16,7
• Tanner IV	01	5,9	01	7,6	02	6,6
• Tanner V	06	35,3	05	38,5	11	36,7
HIPOGLICEMIAS						
• Assintomático	03	17,6	04	30,8	07	23,3
• Sim	14	82,4	09	69,2	23	76,7
• Grau 1	09	53,0	06	46,1	15	50,0
• Grau 2	02	11,8	01	7,7	03	10,0
• Grau 3	03	17,6	02	15,4	05	16,7
HIPOGLICEMIA NO ÚLTIMO ANO (Frequência)						
• Não (Ausente)	03	17,6	04	30,8	07	23,3
• Sim	14	82,4	09	69,2	23	76,7
• Diária	01	5,9	-	-	01	3,3
• Semanal	05	29,4	02	15,4	07	23,4
• Duas Vezes ao Mes	01	5,9	-	-	01	3,3
• Mensal	02	11,8	03	23,0	05	16,7
• Esporádica (Mais de 2 meses)	05	29,4	04	30,8	09	30,0

QUADRO 5 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA (NORMAL x DC CONFIRMADA)

DADOS	CONCLUSÃO					
	NORMAL (n = 17)		DOENÇA (n = 13)		TOTAL (n = 30)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
HEMOGLOBINA						
• Abaixo do Normal	02	11,8	02	15,4	04	13,3
• Normal	15	88,2	11	84,6	26	86,7
VG (HT)						
• Abaixo do Normal	01	5,9	01	7,7	02	6,7
• Normal	16	94,1	12	92,3	28	93,3
VCM						
• Abaixo do Normal	01	5,9	03	23,1	04	13,3
• Normal	16	94,1	10	76,9	26	86,7
FERRITINA (Codificada)						
• Abaixo do Normal	03	17,6	05	38,5	08	26,7
• Normal	14	82,4	08	61,5	22	73,3
ALBUMINA						
• Abaixo do Normal	-	-	02	15,4	02	6,7
• Normal	17	100,0	10	76,9	27	90,0
• Não Realizado	-	-	01	7,7	01	3,3
IgA						
• Abaixo do Normal	05	29,4	01	7,7	06	20,0
• Normal	12	70,6	12	92,3	24	80,0
PARASITOLÓGICO DE FEZES						
• Negativo	09	52,9	03	23,1	12	40,0
• Em uma ou duas amostras	03	17,6	01	7,7	04	13,3
• Em três amostras	06	35,3	02	15,4	08	26,7
• Positivo	02	11,8	04	30,8	06	20,0
• Não Realizado	06	35,3	06	46,1	12	40,0

NOTA: Pacientes Normais (em potencial para a doença) apresentaram biópsia com graus 0, 1 e 2; Pacientes com a Doença (doença em atividade) apresentaram biópsia com graus 3 e 4.

(1) Parentes de 1º Grau: pai, mãe, irmão e ou irmã. Parentes de 2º Grau: tios, primos, avós, etc.

**ANEXO 8 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA
INTESTINAL**

ANEXO 8 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O RESULTADO DA BIÓPSIA INTESTINAL

QUADRO 6 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM A BIÓPSIA: NORMAL x DC CONFIRMADA						
NORMAL						
DADOS	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Idade (meses)	17	12,3	⁽ⁿ⁾ 4,8	1,7	18,7	13,5
Idade de Início da Diabetes (meses)	17	7,52	⁽ⁿ⁾ 3,76	1,50	14,00	8,00
Peso ao Nascer (kg)	17	3,1	0,5	2,5	4,2	-
Seio Materno (meses)	15	2,6	⁽ⁿ⁾ 2,4	0,5	7,0	2,0
Introdução do Glúten (meses)	17	2,27	⁽ⁿ⁾ 2,42	0,03	7,00	1,00
Introdução do Leite de Vaca (meses)	17	2,27	⁽ⁿ⁾ 2,42	0,03	7,00	1,00
Duração da Diabetes	17	4,76	⁽ⁿ⁾ 4,54	0,20	15,05	3,59
Início da Puberdade (anos)	13	11,2	1,3	9,0	13,0	-
• Masculino	06	11,3	1,4	9,0	13,0	-
• Feminino	07	11,2	1,2	9,0	12,5	-
Insulina Atual (U/kg)	17	0,95	⁽ⁿ⁾ 0,44	0,33	2,00	0,99
Ferritina	17	53,08	⁽ⁿ⁾ 28,30	7,80	114,50	46,10
DOENÇA						
DADOS	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Idade (meses)	13	14,3	⁽ⁿ⁾ 4,6	5,8	22,5	14,4
Idade de Início da Diabetes (meses)	13	6,56	⁽ⁿ⁾ 3,91	0,75	12,91	6,00
Peso ao Nascer (kg)	13	3,2	0,5	2,7	4,4	-
Seio Materno (meses)	10	2,7	⁽ⁿ⁾ 2,3	0,5	7,0	2,0
Introdução do Glúten (meses)	13	2,08	⁽ⁿ⁾ 2,35	0,03	7,00	1,00

Introdução do Leite de Vaca (meses)	13	2,08	(ⁿ) 2,35	0,03	7,00	1,00
Duração da Diabetes	13	7,72	(ⁿ) 6,19	1,49	21,75	5,04
Início da Puberdade (anos)	09	12,3	2,1	8,0	16,0	-
• Masculino	04	12,6	0,5	12,0	13,0	-
• Feminino	05	12,1	2,9	8,0	16,0	-
Insulina Atual (U/kg)	13	1,10	(ⁿ) 0,39	0,40	1,73	1,09
Ferritina	13	34,13	(ⁿ) 32,34	2,00	101,80	30,10
			TOTAL			
DADOS	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Idade (meses)	30	13,1	(ⁿ) 4,8	1,7	22,5	14,0
Idade de Início da Diabetes (meses)	30	7,10	(ⁿ) 3,79	0,75	14,00	6,63
Peso ao Nascer (kg)	30	3,2	0,5	2,5	4,4	-
Seio Materno (meses)	25	2,6	(ⁿ) 2,3	0,5	7,0	2,0
Introdução do Glúten (meses)	30	2,19	(ⁿ) 2,35	0,03	7,00	1,00
Introdução do Leite de Vaca (meses)	30	2,19	(ⁿ) 2,35	0,03	7,00	1,00
Duração da Diabetes	30	6,04	(ⁿ) 5,43	0,20	21,75	4,30
Início da Puberdade (anos)	22	11,7	1,7	8,0	16,0	-
• Masculino	10	11,8	1,3	9,0	13,0	-
• Feminino	12	11,6	2,0	8,0	16,0	-
Insulina Atual (U/kg)	30	1,01	(ⁿ) 0,42	0,33	2,00	1,04
Ferritina	30	44,87	(ⁿ) 31,08	2,00	114,50	45,20

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

**ANEXO 9 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NOS PACIENTES COM
DIABETES MELLITUS TIPO 1**

ANEXO 9 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

QUADRO 7 - TESTES APLICADOS NOS DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE ACORDO COM O ANTICORPO ANTIENDOMÍCIO : NEGATIVO x POSITIVO				
DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
Idade (meses)	1,699	Mann-Whitney	p = 0,091	NS
Sexo	1,00	Qui-Quadrado	p = 0,3171	NS
Idade de Início da Diabetes (meses)	0,218	Mann-Whitney	p = 0,828	NS
Peso ao Nascer (kg)	- 0,735	t de Student	p = 0,464	NS
Seio Materno (meses)	2,398	Mann-Whitney	p = 0,018	S
Introdução do Glúten (meses)	3,006	"	p = 0,003	S
Introdução do Leite de Vaca (meses)	3,006	"	p = 0,003	S
História de Diabetes na Família	0,00	Qui-Quadrado	p = 0,9747	NS
Duração da Diabetes	1,453	Mann-Whitney	p = 0,148	NS
Sintomas Gastrointestinais	0,20	Qui-Quadrado	p = 0,6559	NS
Outros Sintomas	0,00	Qui-Quadrado	p = 0,9838	NS
Hábito Intestinal	-	-	-	-
Doenças Associadas	1,31	Qui-Quadrado	p = 0,2522	NS
Início da Puberdade (anos)				
• Total	- 1,616	t de Student	p = 0,109	NS
• Masculino	- 0,430	"	p = 0,669	NS
• Feminino	- 1,897	t de Student	p = 0,063	NS
Puberdade Atual				
• Total	0,26	Qui-Quadrado	p = 0,6104	NS
• Masculino	0,82	"	p = 0,3666	NS
• Feminino	0,02	"	p = 0,8945	NS
• Pré Púberes	-	Fisher	p = 0,1089	NS
• Púberes	0,00	Qui-Quadrado	p = 0,9570	NS

Percentual dos que Iniciaram na Puberdade				
• Total	0,525	Proporção	p = 0,599	NS
• Masculino	- 0,039	"	p = 0,969	NS
• Feminino	0,936	Proporção	p = 0,349	NS
Insulina Atual (U/kg)	0,452	Mann-Whitney	p = 0,652	NS
Hipoglicemias	0,05	Qui-Quadrado	p = 0,8227	NS
Hipoglicemia no Último Ano (Frequência)	0,05	"	p = 0,8227	NS
Hemoglobina	-	Fisher	p = 0,3650	NS
VG (HT)	-	Fisher	p = 0,1599	NS
VCM	-	Fisher	p = 0,1320	NS
Ferritina				
• Valores Absolutos	3,161	Mann-Whitney	p = 0,002	S
• Codificada	0,66	Qui-Quadrado	p = 0,4159	NS
Albumina	-	Fisher	p = 0,1407	NS
IgA	-	Fisher	p < 0,0001	S
Parasitológico de Fezes	0,23	Qui-Quadrado	p = 0,6343	NS
NOTA: Os resultados dos testes "Qui-Quadrado" e "Fisher" foram obtidos através do software "EPI-INFO" e os testes "t de Student", "Mann-Whitney" e "Comparação entre duas Proporções" através do software "Primer of Biostatistics".				

QUADRO 8 - TESTES APLICADOS NOS DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 - EMA-NEGATIVO X DC CONFIRMADA				
DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICANCIA
Idade (meses)	4,949	Mann-Whitney	$p < 0,0001$	S
Sexo	0,63	Qui-Quadrado	$p = 0,4258$	NS
Idade de Início da Diabetes (meses)	1,399	Mann-Whitney	$p = 0,164$	NS
Peso ao Nascer (kg)	- 1,480	t de Student	$p = 0,141$	NS
Seio Materno (meses)	3,204	Mann-Whitney	$p = 0,002$	S
Introdução do Glúten (meses)	4,270	Mann-Whitney	$p < 0,0001$	S
Introdução do Leite de Vaca (meses)	4,270	Mann-Whitney	$p < 0,0001$	S
História de Diabetes na Família	-	Fisher	$p = 0,2223$	NS
Duração da Diabetes	5,850	Mann-Whitney	$p < 0,0001$	S
Sintomas Gastrointestinais	0,14	Qui-Quadrado	$p = 0,7111$	NS
Outros Sintomas	-	Fisher	$p = 0,5160$	NS
Hábito Intestinal	-	-	-	-
Doenças Associadas	-	Fisher	$p = 0,3386$	NS
Início da Puberdade (anos)				
• Total	- 5,804	t de Student	$p < 0,0001$	S
• Masculino	- 4,352	"	$p < 0,0001$	S
• Feminino	- 4,864	t de Student	$p < 0,0001$	S
Puberdade Atual				
• Total	-	Fisher	$p = 0,5094$	NS
• Masculino	-	"	$p = 0,2981$	NS
• Feminino	-	"	$p = 0,3600$	NS
• Pré Púberes	-	"	$p = 0,1289$	NS
• Púberes	-	Fisher	$p = 0,5776$	NS

Percentual dos que Iniciaram na Puberdade				
• Total	1,527	Proporção	p = 0,127	NS
• Masculino	- 0,708	"	p = 0,479	NS
• Feminino	1,961	Proporção	p = 0,050	S
Insulina Atual (U/kg)	3,009	Mann-Whitney	p = 0,003	S
Hipoglicemias	-	Fisher	p = 0,3948	NS
Hipoglicemia no Último Ano (Frequência)	-	Fisher	p = 0,3948	NS
Hemoglobina	-	Fisher	p = 0,4344	NS
VG (HT)	-	Fisher	p = 0,6343	NS
VCM	-	Fisher	p = 0,0351	S
Ferritina				
• Valores Absolutos	1,506	Mann-Whitney	p = 0,135	NS
• Codificada	-	Fisher	p = 0,1262	NS
Albumina	-	Fisher	p = 0,0257	S
IgA	-	Fisher	p = 0,1024	NS
Parasitológico de Fezes	-	Fisher	p = 0,1643	NS
Comparação das médias (SDS Alvo x HSDS Atual)				
• EMA (-) x EMA (+)	2,197	T de Student	p = 0,0322	S
• EMA (-) x DC	1,933	T de Student"	p = 0,0739	NS
NOTA: Os resultados dos testes "Qui-Quadrado" e "Fisher" foram obtidos através do software "EPI-INFO" e os testes "t de Student", "Mann-Whitney" e "Comparação entre duas Proporções" através do software "Primer of Biostatistics".				

**ANEXO 10 - PROGRAMA DE TRIAGEM PARA DOENÇA CELÍACA EM
PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1**

ANEXO 10 – PROGRAMA DE TRIAGEM PARA DOENÇA CELÍACA EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

